Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. F. W. Schmahl

Untersuchungen am Hundeherzen zur Frage eines gesundheitlich unbedenklichen Grenzwertes für Kohlenmonoxid

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
DIETHELM DENICH
aus Oker

1987

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. F. W. Schmahl

Untersuchungen am Hundeherzen zur Frage eines gesundheitlich unbedenklichen Grenzwertes für Kohlenmonoxid

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
DIETHELM DENICH
aus Oker

1987

Dekan:	Professor Dr. med. H. J. Gerth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Weichardt
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. R. Jacob

---

gedruckt 1987 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Gewidmet meinen Eltern und allen meinen Lehrern

in Dankbarkeit

für die mir zuteil gewordene Ausbildung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0022

Herrn Professor Dr. med. H. Zorn danke ich für die Oberlassung des Themas und die vielseitige Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. R. Eisenmann von den Technischen Werken Stuttgart danke ich für Hilfe bei Planung und Durchführung der Versuche sowie die Betreuung bei den Laboranalysen, insbesondere für die Einweisung in die Gaschromatographie.

Herrn H. Wolfram danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Vorbereitung der Versuchstiere und den Messungen während der Versuche.

Herrn E. Kowa von der Firma Stihl in Waiblingen danke ich für Einweisung und Beratung bei der Benutzung eines Vax 11 Computers für Berechnungen und graphische Darstellungen.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1. EINLEITUNG (1)

1.1. Geschichte der Kohlendunst-/CO-Vergiftung . . .(1)

1.1.1. Geschichtliche Quellen bis ca. 1900 . . . . .(1)
1.1.2. Übersicht der Quellen (Tabelle 1) . . . . . .(6)
1.1.3. Historische Betrachtung . . . . . .(10)

1.2. Derzeitiger Kenntnisstand . . . . . .(14)

1.2.1 Eigenschaften des CO . . . . . .(15)
1.2.2. Verwendung des CO . . . . . .(16)
1.2.3. Quellen des CO . . . . . .(17)
1.2.4. Vergiftungsmöglichkeiten . . . . . .(23)
1.2.5. Pathophysiologische Wirkungen des CO . . . .(30)
1.2.6. Diagnose der CO-Vergiftung . . . . . .(44)
1.2.7. Behandlung der CO-Vergiftung . . . . . .(48)
1.2.8. Hygienische Grenzwerte . . . . . .(52)
1.2.9. Meßmethoden / Analyse . . . . . .(56)

1.3. Begründung der Arbeit, Fragestellung . . . . . .(62)

2. MATERIAL UND METHODE . . . . . .(65)

2.1. Versuchsvorbereitung . . . . . .(65)

2.1.1. Versuchstiere, Auswahl . . . . . .(65)
2.1.2. Eichung der Versuchsgase . . . . . .(68)
2.1.3. Eichung der Meßgeräte . . . . . .(68)
2.1.4. Versuchsaufbau . . . . . .(70)

2.2. Versuchsdurchführung . . . . . .(72)

2.3. Versuchsauswertung . . . . . .(74)

2.3.1. Übertragung der Meßdaten . . . . . .(74)
2.3.2. Laboranalysen . . . . . .(75)
2.3.2.1. CO-Bestimmung im Blut mit GC . . . . . .(75)
2.3.2.2. Hämoglobin-Bestimmung . . . . . .(77)
2.3.2.3. Methämoglobin-Bestimmung . . . . . .(78)
2.3.2. Berechnungen aus den Meßdaten . . . . . .(79)
2.3.3. Graphische Darstellungen . . . . . .(81)

3. ERGEBNISSE . . . . . .(83)

3.1. Darstellung der Ergebnisse . . . . . .(83)

3.2. Beschreibungen zu den Abbildungen 8 - 33 . . . .(87)

3.3. Graphische Darstellungen Abb. 8 - 33 . . . . . .(93)

3.4. Muster der Schreiberaufzeichnungen . . . . . .(117)

3.5. Tabelle aller Meßwerte . . . . . .(119)

4. DISKUSSION . . . . . .(127)

5. ZUSAMMENFASSUNG . . . . . .(152)

6. LITERATURVERZEICHNIS . . . . . .(154)

7. ABSTRACT . . . . . .(182)

8. LEBENSLAUF . . . . . .(183)

VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Seite

1. TABELLEN :

Tab. 1: Geschichtliche Quellen . . . . . .(6)
2: COHb und Symptome . . . . . .(47)
3: Eichproben GC . . . . . .(77)
4: Hb-Werte Versuch 4-6 . . . . . .(78)
5: Klinische Laborwerte Versuch 4-6 . . . . .(78)
6: Meßwerte aller Versuche . . . . . .(119)
7: Höhenhypoxieveränderungen beim Menschen .(132)
8: Vergleich CFL/COHb Änderungen (Hund) . . .(143)
9: CFL-Vergleich bei Belastung/CO (Hund) . .(144)

2. ABBILDUNGEN :

Abb. 1: CO-Anteil von Gasen . . . . . .(22)
2: CO-Produzenten . . . . . .(22)
3: Verteilung/Wirkung CO . . . . . .(43)
4: COHb und individuelle Symptomatik . . . .(47)
5: Eichkurven Monitox 9654/9751 . . . . . .(69)
6: Versuchsaufbau . . . . . .(71)
7: umbenannt in Abb. 34, siehe dort . . . . .( )
8: Systolischer Blutdruck (PAS) . . . . . .(93)
9: Diastolischer Blutdruck (PAD) . . . . . .(94)
10: Arterieller Mitteldruck (PAM) . . . . . .(95)
11: Herzfrequenz (HFR) . . . . . .(96)
12: Amplitudenfrequenzprodukt (AFP) . . . . .(97)
14: Versuch 3 Einzeldarstellung . . . . . .(98)
15: Kontraktilität (CON) . . . . . .(99)
16: Linksventrikul. enddiastol. Druck (EDP) .(100)
17: Pulmonalarterieller Mitteldruck (PPM) . .(101)
18: Koronare Durchblutung (CFL) . . . . . .(102)
19: Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD) .(103)
20: Sauerstoffverbrauch Herz (VO_2) . . . . . .(104)
21: COHb koronar-arteriell . . . . . .(105)
22: COHb koronar-venös . . . . . .(106)
23: COHb peripher-venös . . . . . .(107)
24: COHb Vergleich art./ven. Versuch 1-6 . . .(108)
25: Einzeldarstellung Versuch 1 . . . . . .(109)
26: COHb-Vergleich Versuche 4-6 . . . . . .(110)
27: Meßwerte Versuch 4 . . . . . .(111)
28: Meßwerte Versuch 6 . . . . . .(111)
29: Meßwerte Versuch 5 . . . . . .(112)
30: Meßwertänderung (%) Versuch 4 . . . . . .(113)
31: Meßwertänderung (%) Versuch 5 . . . . . .(114)
32: Meßwertänderung (%) Versuch 6 . . . . . .(115)
33: Zusammenfassung Versuch 4-6 . . . . . .(116)
34: Muster der Schreiberaufzeichnungen 1-3 . .(117)
35: Muster der Schreiberaufzeichnungen 4-6 . .(118)

1. EINLEITUNG

Die heutige Beurteilung der Toxizität des Kohlenmonoxids ist - bei der Vielseitigkeit der Symptome - umfassend nur aus der geschichtlichen Beobachtung über Kasuistik und experimentelle Untersuchungen zu verstehen.
Die eigenen Untersuchungen werden daher im Zusammenhang mit einer Betrachtung der Geschichte der CO-Vergiftung und Übersicht der bis heute gewonnenen Erkenntnisse dargestellt.
So wird deutlich, warum diese schon lange bekannte und vielseitig erforschte Vergiftung immer noch besonderes Interesse genießt, heute vor allem auf Herz-/Kreislaufwirkungen hin untersucht wird, kontroverse Diskussionen insbesondere bei der Festlegung von Grenzwerten auslöst und nach wie vor ungeklärte Fragen aufwirft.

1.1. Geschichte der Kohlendunst- / CO-Vergiftung

1.1.1. Geschichtliche Quellen bis ca. 1900

Die Endeckung des Kohlenmonoxids (CO) wird heute allgemein Priestley im Jahre 1779 zugeschrieben. Wie so oft gab es auch hier ein Vorfeld der Entdeckung; bereits 1776 hatte de Lassone durch Glühen von Zinkoxid mit Kohle das Kohlenoxid erhalten und festgestellt, daß es mit blauer Flamme verbrennt. (200,S.31)

Daß es sich um ein Oxid der Kohle in Gasform handle, das aus Kohlenstoff und Sauerstoff - CO - bestehe, hat im Jahre 1801 Cruickshank nachgewiesen, nachdem Humboldt bereits 1779 vermutet hatte, daß der Kohlenstoff verschiedene Grade der Verbindung mit dem Sauerstoff eingehe und unter bestimmten Umständen eine "unvollkommene Kohlensäure" bilde. Die Giftigkeit wurde schnell erkannt und bereits im Jahre 1802 von Desormes und Clement angegeben (200,S.31).
Damit würde streng genommen die Geschichte der Kohlenoxidvergiftung

beginnen, wenn sie nicht in der Kohlendunstvergiftung - die ja im wesentlichen eine Kohlenoxidvergiftung ist - eine Vorläuferin hätte, deren Geschichte sehr viel weiter zurückreicht.

Neben der uns erhalten gebliebenen schriftlichen Überlieferung, die in diesem Falle direkt mindestens bis zu Aristoteles im Jahre 384 v.Chr. (200,S.3) und ableitbar (246,S.391) sogar bis Homer in die Zeit um 700 v.Chr. zurückführt (siehe Tabelle 1), wurden natürlich auch Überlegungen zu einem möglichen Beginn dieser Vergiftung geäußert.

Friedrich Hoffmann, dessen "Gründliches Bedencken vom schädlichen Dampffe der Holtzkohlen....." aus dem Jahre 1719 wohl die erste Monographie und historische Abhandlung zu diesem Thema darstellt, vermutet erstmals in der Literatur den Zusammenhang mit dem Gebrauch des Feuers (150,S.541-542).

Während Hoffmann hierbei noch an die Beheizung der altrömischen Badestuben denkt, greift Lewin, L. (200,S.1) diesen Gedanken wieder auf und geht noch weiter zurück: "Von dem Augenblick an, an dem der Mensch in den Besitz des Feuers kam, mußte auch die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung beginnen."

Diese Vorstellung wird in der Folge von sehr vielen Autoren wie eine Standardeinleitung gebraucht, so auch von Petry im Handbuch der Arbeitsmedezin (246,S.391). Bei ihm findet sich aber auch schon direkt anschließend die Feststellung, daß CO Bestandteil von Vulkan-, Sumpf- und Erdgasen ist und nach Meinung maßgeblicher Wissenschaftler bereits wesentlicher Bestandteil der Uratmosphäre gewesen sei (246,S.392).

Das Vorkommen in Vulkangasen wurde bereits 1902 von H. Moissan nachgewiesen (49,S.1); Langdon und Evanston fanden 1917 bzw. 1920 in Blasen des Blasentanges Nerozystis Luetkeana 1-12 % CO (49,S.3) und letztlich weiß man heute, daß das CO unter anderem auch beim Menschen ein - im Rahmen von etwa 0,5-0,7 % COHb - ganz normal vorkommendes Stoffwechselprodukt ist und unter Zusammenfassung der heutigen Erkenntnisse über das Vorkommen und die Entstehung von CO muß dieses als ubiquitär bezeichnet werden (s. 1.2.3.).

Ob das Kohlenmonoxid nun bereits bei der Entstehung des Universums im Rahmen des sogenannten Urknalles entstand, mag dahingestellt bleiben. Man darf aber wohl annehmen, daß das CO unseren Planeten und die Entstehung des Lebens auf ihm bereits von Anfang an begleitet hat.

Wann das CO im Rahmen unserer Evolutionstheorie zu einer Bedrohung für das Leben wurde, ist unklar, da hier Fragen berührt werden, die bis heute noch nicht endgültig geklärt sind.

So sind z.B. einige Mikroorganismen und auch Pflanzen zwar in der Lage Kohlenmonoxid zu CO_2 oder CH_4 zu metabolisieren (234,S.22-23) - nach einer Mitteilung in der Ärztlichen Praxis Nr. 24, S.1014 (1985), kann Thermoproteus tenax das CO sogar als Kohlenstoffquelle nutzen -, auf der anderen Seite jedoch beobachtete Zimmermann 1933 einige Wachstumsstörungen bei Pflanzen (234,S.175) und Warburg berichtete 1929 über Hemmung der Zellatmung durch Blockierung der Atmungsfermente (in vitro, sehr hohe CO-Konzentration).
(Bei der Bedeutung von Hämoproteiden / Porphyrinen als Atmungspigmente oder Zellenzyme mit zwar zum größten Teil geringerer, zum Teil jedoch erheblich größerer Affinität zum Kohlenmonoxid als zum Sauerstoff (Micro-Peroxidase, (234,S.70)) sind Wirkungen vorstellbar, die über die kompetitive Hemmung der Sauerstoffbindung am Transportmolekül Hämoglobin hinausgehen.)
Ob überhaupt eine oder welche Bedeutung diese Wirkungen haben, wird heute noch so kontrovers diskutiert, daß Goldbaum noch 1977 die direkte Wirkung auf die Zellatmung als den eigentlich bedeutsamen Schädigungsmechanismus darstellte (128, 129).
Trotz berechtigter Kritik (Coburn (73,S.320), Weir (332,S.523)) sind hier Grenzen unseres derzeitigen Wissens zu sehen. -

Wenn nun also die Nutzbarmachung des Feuers nicht der Anfang schlechthin der Geschichte des Kohlenoxids und seiner Vergiftung ist, so stellt sie doch sicher einen ganz bedeutsamen Einschnitt dar; denn zweifellos wurde das CO zum Begleiter des Menschen, was mit zunehmender Nutzung zwar eine Fülle von Beobachtungen und Erkenntnissen lieferte, jedoch gleichzeitig auch eine bis in unser Jahrhundert ansteigende Zahl Vergiftungsopfer kostete.

Wie weit und mühsam der Erkenntnisweg von erster, beschreibender Beobachtung zu unserem heutigen Verständnis - von der schädlichen Wirkung des Kohlendampfes zur Toxikologie des Kohlenmonoxids - war, spiegelt sich in der Literatur wieder.

Eine neuere Literatur-Quelle ist zweifellos "Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung" von L.Lewin aus dem Jahre 1909 (200). Der von Lewin selbst auf Seite 3 erhobene Anspruch, die erste historische Darstellung geliefert zu haben, muß jedoch erheblich relativiert werden.

Bereits 200 Jahre früher hat der von ihm selbst als Quelle angegebene F. Hoffmann (150) so umfangreich die alten Quellen zitiert, daß Lewin dem außer Aristoteles als älteste Quelle bis 1719 nichts Wesentliches hinzufügen konnte.
Die meisten anschließenden Quellen bis 1858 finden sich dann in der Monographie von Siebenhaar, Dresden 1858 (291), der seine verdienstvolle Arbeit selbst bescheiden eine monographische Skizze nennt.
Diese wichtige Arbeit wird von Lewin ebensowenig angegeben wie noch zwei weitere Monographien von Friedberg 1866 (120) und Grehant 1903.

Etwas verwunderlich erscheinen auch Lewins Schlußworte: daß die Arbeiten zu einem vorläufigen Abschluß gekommen seien, sich mehr intelligente Kräfte als bisher damit beschäftigen mögen und wohl kaum in absehbarer Zeit weitere tiefere Erkenntnisse gewonnen würden.

Bock, der in Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie 1923 einen umfangreichen Teil dem Kohlenoxid widmet, führt viel Literatur an, die sehen läßt, daß sich bei Erscheinen dieser Arbeit Lewins immerhin so intelligente Kräfte wie Krogh, Nicloux, Hüfner, Hasselbalch, Bor, Haldane und andere mit dem Kohlenmonoxid beschäftigten (49).

Die folgende tabellarische Zusammenstellung der alten Quellen habe ich im wesentlichen Hoffmann (150), Siebenhaar (291), Friedberg (120) und Lewin (200) entnommen; die Angaben Homer/Ilias und Senecas Selbstmord

sind bei Petry (246, Seite 391) angegeben. Auf Vollständigkeit kann natürlich trotz der zeitlichen Beschränkung kein Anspruch erhoben werden.

Für die neuere Literatur sei noch ergänzend auf folgende Arbeiten hingewiesen: (49 - Lit. um 1900-, 74, 79, 151, 225, 234 - fast 2000 neuere Literaturstellen- sowie 326).
Insgesamt kann die neuere Literatur wohl nur noch über Datenbanken umfassend bearbeitet und zugänglich gemacht werden, da z.B. der Cum. Index medicus zwischen 20 bis 80 Veröffentlichungen im Monat verzeichnet; allerdings wird damit erst die Literatur seit 1964 erfasst.

Die Literatur für diese Arbeit wurde durch Nutzung insbesondere dieser Quellen zusammengestellt, wobei die im Verzeichnis angegebenen Texte selbst bearbeitet wurden. Schwierigkeiten bereitete dabei vor allem die Zusammenstellung der älteren Quellen. Ich habe sie deshalb noch einmal in übersichtlicher Form zusammengestellt.

Die hiermit aufgezeigte, bis zu den vorhandenen ältesten Quellen reichende, durchgehende Erwähnung der Kohlendunstvergiftung unterstreicht, welche Bedeutung diesem Gift schon seit mindestens 2500 Jahren beigemessen wird.

TABELLE 1 (1) Frühe Literaturquellen für Kohlendunst / CO

Autor	Jahr	Bedeutung des Autors für CO	Q.	S.
Homer	-700	Med. Beobachtungen (Anatom. Chirurg.) Hektor wollte Achäer mit Rauch des Feuers betäuben.	P	391
Aristoteles	-350	Kohlendampf oft tödlich.	L	3
Erasistratus	-240	Kohlendunstvergiftung (KDV) mit kaltem Wasser behandelt	H	545
		Dachte nach Galen bereits über Ursache und Wirkung der KDV nach.	L	3
		Mit Schädlichkeit K.D. vertraut. Therapie mit kaltem Wasser.	S	1
Livius	-200	Massenmord mit K.D. Campaner haben Römer in Badestube eingeschlossen.	H	542
		Campaner Massenmord durch K.D.	L	4
Lukrez	-70	Therapie kaltes Wasser. Wirkort cerebrum. Prophylaxe mit Wasser.	S	96
		Gehirn wird leicht vom Dunst der Kohle eingenommen, wenn man nicht vorher Wasser nimmt.	L	5
Plutarch	90	KDV-Selbstmord des Catullus	H	543
		KDV-Selbstmord des Catullus	L	4
Soranus	130	Von Aurelianus übersetzt, s.d.		
Cassius	130	KDV schädlich, Symptom Kopfschmerz. Hitze als Ursache vermutet.	H	545
		Symptom Kopfschmerz. Wirkungsmech. nicht bekannt, Hitze vermutet.	L	5
Galen	150	Mehrfach Therapie der KDV, z.B. mit kaltem Wasser.	H	544
		Mehrfach erwähnt. Therapie.	S	96
		Vergleich Wirkung Luft/Kohlendunst mit zuträglichen/schädlichen Speisen.	L	6
Aurelianus	250	Kannte Vergiftung mit Kohlendunst (KD)	H	545
		Symptome der KDV	L	6
		Kannte Schädlichkeit des KD	S	75
Apostata	361	Beispiel eigene Vergiftung mit KD	L	7
Eutropius	364	Tod des Kaisers Jovianus durch KD	H	544
Hieronimus	364	Tod Kaiser Jovianus durch KDV	H	544
Haly	990	Kannte Schädlichkeit der KDV	H	545
		Erwähnt nach Gradis und Donatus Leute, die an KDV gestorben sind.	L	9
Avicenna	1000	Therapie. Giftwirkung KD	L	9
Gradis, de	1390	Beispiel tödliche KDV	H	546
		Kannte Galen, Haly, Erasistratus. KDV sei damals häufig. Therapie.	L	10
Ficinus	1400	Beispiel KDV-Tod bei Reise	L	12
Amatus	1553	Beisp. 3 Tote in Rom. Zit. Galen und Erasistratus.	H	556
		Beispiele.	L	12

TABELLE 1 (2) Frühe Literaturquellen für Kohlendunst / CO

Autor	Jahr	Bedeutung des Autors für CO	Q. S.
Vega	1576	Übelkeit, Kopfschmerz als Symptom. Therapie Frischluft.	H 547
		Symptome, Therapie, Nachkrankheit.	L 13
Donatus	1580	Beispiele. Zitiert Haly.	H 545
		Kannte KDV noch besser als Vega. Rosige Gesichtsfarbe bei KDV	L 14
Solenander	1596	Beispiel KDV	H 557
		Herzstörungen durch KD. Giftig auch Pech-, Teer- und Fett-Dämpfe.	L 17
Cesalpin	1600	Kaltes Wasser zur Behandlung der KDV	S 96
Mercurialis	1601	Therapie kaltes Wasser.	S 96
		KD entstehe aus "schlechten" Kohlen	L 17
Forestus	1614	Kannte Wirkung des KD von Beschwerden bis tödlich.	H 552
		Beispiele für tödliche KDV	L 18
Zacchias	1621	Therapie durch kaltes Wasser.	S 96
		Erwähnt Schädlichkeit des KD	L 21
Fabricius	1641	Beispiel Kohlenbrenner u.a.	H 559
		Beispiel tödl. KDV	L 18
Fontanus	1641	Forensisch bedeutsames Beispiel Giftverdacht bei KDV	L 18
Verulam	1648	Vapor statt fumus.	L 13
Med.Fak.Leipzig	1650	Gutachtlich Schädlichkeit von Kohlendunst bestätigt und der von Kalkdunst gleichgesetzt.	S 22
Rumler	1650	Vergiftung eines Küsters beim Abendbrot nicht als KDV erkannt sondern Gift-Speise vermutet.(s. Welsch)	H 549
		Beispiel Giftverdacht bei KDV	L 18
Borrichius	1650	Beisp. Indiv. untersch. Wirkung.	L 20
Panaroli	1654	Therapie kaltes Wasser.	S 96
		Therapie Aderlaß etc., erfolgreich.	L 19
Nardius	1656	Therapie mit Essigdampf.	L 19
Reusner	1660	Therapie mit Zimtdampf.	L 20
		Beispiel bei Welsch.	H 550
Helmont	1667	Symptome aus eigener Erfahrung.	S 32
		Subj. Empfindung, Nachkrankheit. Verwendet erstmals Ausdruck Gas.	L 20
Welsch	1668	Med. Beobachtungen. Interpretiert die Vergiftung des Küsters bei Rumler als Kohlendunst-Vergiftung.	H 549
		Symptome, Fallbeschr. Boerhaave	S 30
Lossius (Loss)	1671	Beispiel KDV eigener Enkel	H 552
		Beispiel. Symptom Kopfschmerz.	L 21
Chesneau	1672	KDV Augustiner-Mönch, Tiere	H 561
		KDV Augustinermönch.	L 23

TABELLE 1 (3) Frühe Literaturquellen für Kohlendunst / CO

Autor	Jahr	Bedeutung des Autors für CO	Q.	S.
Ramazzini	1700	Erwähnt mehrfach Gefährlichkeit KD	W	124
	=	Gefährlichkeit von KD erwähnt.	H	559
	=	Therapie mit kaltem Wasser.	S	96
	=	Gewerbliche KDV sei alltäglich.	L	22
Lancisi	1701	Beispiel tödliche KDV eines Dieners	H	561
	=	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
	=	Tödliche KDV durch Unwissenheit.	L	22
Franz.Akad.d. Wissensch.	1710	Dramatische, tödliche KDV	H	553
Hoffmann	1719	Erste Monographie KDV	S	1
	=	Veröffentlichungen über KD klinisch und theoretisch Fortschritt	L	24
Wepfer	1727	Tödliche KDV bei Wolfsjagd.	A	232
	=	Therapie der KDV mit Senf.	S	107
	=	Beispiel 2 Tote bei Wolfsjagd.	L	23
Boerhaave	1732	Therapie durch kaltes Wasser	S	30
	=	Tierversuche. Dämpfe von Kohlen u.a. unsichtbar, nicht wahrnehmbar, tödlich	L	27
Lindenstolpe	1739	Symptome.	L	28
Heucher	1745	Symptome.	L	28
Van-Swieten	1749	Kopfschmerz als erstes Symptom.	S	30
	=	Kommentar zu Boerhaave. Symptome.	L	28
Lorry	1750	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Faure	1750	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Morgagni	1750	Beispiel Lähmung bei Koch durch KD	A	236
Delius	1758	Path.-anat. Veränd. nach KDV	S	56
Tissot	1763	Path.-anat. Veränd. nach KDV	S	48
Vicq d Azyr	1770	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Portal	1774	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Harmant	1775	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Lassone	1776	Glühen von Zinkoxyd mit Kohle gibt unsichtbares, mit blauer Flamme brennendes Gas.	L	31
Carminati	1777	Tod durch schädliche Dämpfe und dessen Ursache. Sollte schädliche Wirkung durch die Haut festgestellt haben.	S	53
Troja	1778	Symptome der KDV	S	40
	=	Stadien der KDV Rote Farbe des Blutes. Unempfindlichkeit kaltblütiger Tiere festgestellt.	L	30
Priestley	=> 1779	Gilt als Entdecker des CO.	L	31
Fothergill	1788	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Humboldt	1797	CO als unvollkommene CO_2 vermutet.	L	31
Dobson	1800	Fall-Sammlung KDV	S	17
Krombholz	1800	Path.-Anatom. Befunde nach KDV	S	45
Pyl	1800	Path.-anat. Befunde nach KDV	S	46
Bernt	1800	Path.-anat. Befunde nach KDV	S	46
Le Sage	1800	Behandlung mit Ammon. carbon..	S	106

TABELLE 1 (4) **Frühe Literaturquellen für Kohlendunst / CO**

Autor	Jahr	Bedeutung des Autors für CO	Q.	S.
Larrey	1800	Fallbeobachtung. Fieber bei KDV	S	121
Cruickshank	1801	Nachweis Kohlenoxyd = CO.	L	31
Desormes	1802	Giftigkeit von CO festgestellt.	L	32
Babington	1806	Erstmals "elektrische" Wiederbelebung (galvanic shock) bei KDV mit Erfolg	F	151
Klose	1814	Pathol.-Anatom. Befunde nach KDV	S	44
Witter	1814	Selbstversuch. Symptome.	L	32
Jaeger	1816	Pathol.-Anatom. Befunde nach KDV	S	44
Gardanne	1820	Therapie durch kaltes Wasser	S	96
Remer	1820	Gegner Hoffmanns bei KDV 1715	S	1
Samson-Himmels.	1820	Pathol.-Anatom. Befunde nach KDV	S	45
Piorry	1826	Blutgift. Rote Farbe. Symptome als sekundäre Erscheinungen.	L	33
		= CO-Wirkung auf Tiere.	S	72
N.N.	1830	In Paris erste Leuchtgas-Vergiftung	L	35
Berzelius	1832	Zusammensetzung des KD	S	12
Hünefeld	1832	Chem. Unters. zum KD	S	12
Marye	1837	Räumliche Verteilung des KD	S	14
Ollivier	1838	Gerichtsgutachten bei KDV	S	96
		= Rote Blutfarbe.	L	33
Manni	1839	Auftreten und Behandlung der KDV	S	9
Devergie	1840	Gerichtsgutachten bei KDV	S	96
Tourdes	1841	Versuchsergebnisse KDV / CO.	S	67
Leblanc	1842	Versuche zum Luftwechsel bei KD etc.	S	11
Orfila	1842	Gerichtsmed. Versuche zum KD	S	11
Halfort	1845	Krankheiten der Künstler und Gewerbetreibenden.	S	81
Chenot	1854	Wirkungsmechanismus: CO gehe im Blut in CO_2 über und wirke so giftig.	S	72
Bernard	1857	Rote Blutfarbe. Unklare/falsche Äußerungen zum Wirkungsmechanismus.	L	33
Hoppe-Seyler	1857	Wirkungsmechanismus geklärt (Bindg. CO an Hb mit Störung des O_2-Transportes), Nachweismethoden angegeben.	L	34
Fischer	1864	In der Charite Berlin erste Bluttransfusion bei CO-Vergiftung am Menschen.	F	166
Klebs	1865	Erstmals punktförmige und diffuse Hämorrhagien im Peri- und Myocard beschrieben.	E	404
Haldane	1895	Quantitative Untersuchungen zum COHb, Selbstversuche, "Wasserprobe".	(138)	

Abkürzungen: **KD** = Kohlendunst, **KDV** = Kohlendunstvergiftung, **S.**= Seite, **Q.**= QUELLEN.
Literatur: A = Ackermann (2), E = Einzig (98), F = Friedberg (120), H = Hoffmann (150), L = Lewin (200), P = Petry (246), W = Weidmann (330).

1.1.3. Historische Betrachtung

Es ist interessant, wie sich fast aus allen Medizinepochen für ihre Zeit typische Quellen finden und sich so geschichtliche Zusammenhänge widerspiegeln, die keineswegs auf die Medizin allein beschränkt sind. Dies ausführlich zu erläutern, würde hier jedoch zu weit führen und daher sei z.B. auf die Geschichte der Medizin von Lichtenthaeler (201a) verwiesen, der die einzelnen Epochen ausführlich in ihrem Wesen und ihrer Bedeutung abhandelt.

Demnach hat sich die vorhomerische, archaische Medizin wahrscheinlich magisch/mystisch, möglicherweise personifizierend mit dem Phänomen der Kohlendunstvergiftung befaßt; man wird also eventuell beobachtete Vergiftungen Geistern oder Dämonen zugeschrieben haben.

Wohl frühestens bei den alten Ägyptern dürften dann beschreibende Beobachtungen, wie sie sich z.B. im Papyrus Ebers finden, angestellt worden sein; hier wurden bereits erstaunlich systematisch Krankheitsbilder "von Kopf bis Fuß" beschrieben, ohne allerdings nach Ursachen zu fragen.

Die griechische Medizin mit Homer als Übergangsphase und deutlicher dann Aristroteles und Erasistratus zeigt erwartungsgemäß bereits eine ziemlich klare Beobachtung und Beschreibung, wobei Erasistratus schon anfängt über die Wirkung nachzudenken und offenbar auch empirische, therapeuthische Ansätze bringt.
Literaturhinweise auf eine Erwähnung bei Hippokrates gibt es überraschenderweise nicht; es erscheint aber fraglich, ob sein Gesamtwerk unter diesem Aspekt durchgesehen wurde.
In der griechisch-römischen Epoche spricht Lucrez vom "odor carbonum", vom cerebrum als Wirkungsort und schlägt zur Prävention Wasseraufnahme vor.
Galen äußert sich mehrfach zur Therapie der Vergiftung und bringt als Überlegung zur Wirkung erstmals einen Vergleich, der weit in die Zukunft weist, indem er feststellt, daß es verträgliche und unverträgliche Luftarten geben müsse, sowie es Speisen gebe, die dem Körper zuträglich seien und andere, die ihm schädlich seien.

Mit der Verlagerung der Medizingeschichte in den arabischen Raum finden sich folgerichtig dann Erwähnungen bei Haly und Avicenna; sie erschöpfen sich allerdings in Berichten über Leute, die durch Kohlendunstvergiftung starben. Neue Erkenntnisse werden jedoch aus dieser Zeit nicht mitgeteilt.

Auch aus der anschließenden scholastischen Epoche von 1100 bis 1400 gibt es keine wesentlichen Berichte, obwohl in dieser Zeit mit Arnaud de Villeneuve um 1300 der Beginn der "systematischen" Arbeitsmedizin angesetzt werden kann und daher wohl auch entsprechende Überlegungen zum verbreiteten Kohlendunst angestellt worden sein dürften.

In der folgenden Zeit der Entdeckung Amerikas, Erfindung des Buchdruckes, des Ausbruchs bisher unbekannter Seuchen in Europa (201a, S.363) wird der Grundstein für die Neuzeit in der Medizin (1500 bis 1939) gelegt. Es häufen sich detaillierte Schilderungen der Symptome und Therapievorschläge, Folgen der Vergiftung im Sinne von Nachkrankheiten werden beschrieben.

Um 1715 leistet F. Hoffmann einen ganz entscheidenen Beitrag: bei einer "spiritistischen Sitzung" im Jahre 1715 war es zu einer schweren Kohlendunstvergiftung gekommen. Man nahm Einwirkung des Teufels an und diese Ansicht vertraten sogar Mediziner und Professoren an medizinischen Universitäten. Der energische, literarische Feldzug Friedrich Hoffmanns hiergegen führte nach langem Streit schließlich zu einer gutachtlichen Beurteilung durch die Universität Leipzig, in der man Hoffmann Recht gab und als Todesursache Kohlendunstvergiftung feststellte.
Die Beschäftigung mit dem Thema führte schließlich zu seinem Werk: "Gründliches Bedencken vom schädlichen Dampffe der Holtzkohlen..", das man wohl als erste Monographie zu dem Thema bezeichnen kann und das schon deutlich den Beginn einer eigentlich modernen medizinischen Betrachtungsweise markiert, hundert Jahre bevor Francoise Magendie die gesamte Medizin in eine neue Bahn lenkte (Lichtenthaeler Seite 484), indem er offen mit den Systematikern brach und eine experimentelle Physiologie forderte.

In der Folge brachte Boerhaave um 1732 mit Tierversuchen wesentliche Erkenntnisse, indem er feststellte, daß alle glühenden vegetabilischen Stoffe, Kräuter, Holz und Kohlen etwas Unsichtbares ausdünsten lassen, was ein Tier schnell töten kann (200, S.27).

Mit der Entdeckung des Kohlenmonoxids im Jahre 1779 durch Priestley, der Beschreibung seiner chemischen Zusammensetzung aus Kohlenstoff und Sauerstoff durch Cruickshank 1801 sowie der Erkenntnis seiner Giftigkeit durch Desorme und Clement im Jahr 1802 (vergl. Tab.1) begann die eigentliche Toxikologie des Kohlenmonoxids.

Auf die Spur des Wirkungsmechanismuses führte ein allerdings recht inkonstantes Zeichen der Vergiftung, die Blutverfärbung. Während eine rosige Hautfarbe nach Kohlendunstvergiftung bereits 1580 von Donatus beschrieben wird, hat wohl als erster Troja 1778 festgestellt, daß bei der Kohlendunstvergiftung eine auffällige Verfärbung des Blutes auftritt (s. Tab. 1). Man vermutete nun zuerst, daß das CO im Blute zu Kohlensäure umgewandelt werde und auf diese Weise giftig wirke; obwohl die Vergiftungssymptome damals schon sehr genau beschrieben wurden und in wesentlichen Punkten ganz verschieden sind, tauchte diese Ansicht in vielen Lehrbüchern bis etwa 1860 auf.
Heute wissen wir, daß diese Oxidation des CO in geringem Umfang (ca. 0,2 % pro Stunde) zwar vorkommt, als Ausscheidungsmechanismus aber eine ganz unbedeutende Rolle spielt.(234,S.34)
Damals fehlte noch der für uns heute so selbstverständliche Zusammenhang zwischen Verbrennung und CO-Entstehung. Diesen stellte erst 1842 Le Blanc her, indem er durch seine Versuche feststellte, daß der Hauptgiftbestandteil des Kohlendunstes das CO sein müsse (291); bis dahin hielt man ja auch noch das in relativ geringer Konzentration enthaltene CO_2 für das eigentlich schädliche Agens.
Man konnte nun vereinfachend die Fülle von Beobachtungen bei Kohlendunstvergiftungen auf die CO-Vergiftung übertragen, wobei aber eine einfache Gleichsetzung, wie dies z.B. Klebs 1865 tat, nicht zulässig ist. So wies 1866 Friedberg (120, S.42) mit Recht darauf hin, daß die Befunde nicht für identisch gehalten werden dürfen.
Es ist das Verdienst von Claude Bernard und Hoppe-Seyler, (damals noch als Hoppe), die, durch die Blutverfärbung aufmerksam gemacht, beide im

Jahre 1857 über die Bindung des Kohlenmonoxids an den roten Blutfarbstoff berichteten, die die sauerstoffübertragende Funktion des Hämoglobins behindert.

Insbesondere Hoppe schreibt bereits 1857 ganz unmißverständlich: "Aus diesen vorläufigen Versuchen läßt sich bereits mit Sicherheit schließen, daß das Kohlenoxyd nicht allein vom Blute als Gas absorbiert wird, sondern eine bedeutende Veränderung des Blutrotes hervorruft,...." und weiter: ".....", daß derartiges verändertes Hämatoglobulin nicht mehr fähig ist, als Träger des Sauerstoffes seine für das Blut und den ganzen Organismus so wichtige Funktion zu erfüllen."(155).

Von Hoppe-Seiler stammen auch erste Nachweisproben, so 1858 die Natronprobe (120, S.43) sowie 1865 der spektroskopische Nachweis (120, S.44).

In der Literatur folgen jetzt der Monographie Siebenhaar´s von 1858 ausführliche Arbeiten von Eulenberg 1965, Klebs 1865, Pokrowsky 1866, bereits die nächste Monographie von H. Friedberg von 1866 und viele andere Werke.

Hierin zeigt sich deutlich der in Chemie und Physik schon früher begonnene Aufschwung, den Magendie mit seiner Forderung nach experimenteller Physiologie auch in die Medizin getragen hat. Wenn sich auch noch - mit der Betonung der klinischen Beobachtung - deutlich die medizin-historische Phase der "Spitalmedizin" (201a) in diesen Arbeiten zeigt, so ist doch der Rahmen geschaffen, in dem sich in der Folge eine fast unübersehbare Vielzahl von Wissenschaftlern mit unserem modernen experimentellen Ansatz auf diesem Forschungsgebiet beschäftigen.

Trotz der reichhaltigen Erkenntnisse, die zuletzt Pankow in seiner Toxikologie des Kohlenmonoxids zusammenzufassen versucht hat, gibt es bis heute noch offene Fragen, die insbesondere die Wirkung niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen, CO-Effekte unabhängig von der Hämoglobinblockade und kombinierte Wirkungen mit anderen Einflußfaktoren betreffen.

So zeigt die "Geschichte der Kohlendunst-/ CO-Vergiftung", daß jede Epoche in der Medizin eine Fülle an Beobachtungen + Erkenntnissen brachte. Wenn neben technischen Beschränkungen und fehlendem Grundlagenwissen oft auch noch die "Erkenntnisse" durch weltanschauliche Einflüsse oder Denken in Systemen beeinflußt waren, bis sich die moderne experimentelle Wissenschaft etablierte, so können wir doch noch auf die oft sehr anschaulichen Beschreibungen / Beobachtungen zurückgreifen. Einen ersten Hinweis auf Wirkungen des CO am Herzen hat z.B. bereits im Jahre 1596 Solenander gegeben (150,S.558) und Siebenhaar berichtet 1858 über Beeinflussung der Vergiftung durch Alter, Geschlecht, indiv. Disposition, Aktivitätsgrad und Gewöhnung (291,S.132ff).

1.2. Derzeitiger Kenntnisstand

Siebenhaar schrieb 1858 in seiner Monographie über die Kohlendunstvergiftung (291), daß der Wirkungsmechanismus des Kohlenmomonxyds unklar sei und vielleicht in Zunkunft die chem. Untersuchungen des Blutes eine weitere Klärung bringen könnten, obwohl Hoppe-Seyler bereits 1857 ganz eindeutig auf die Sauerstoffverdrängung am roten Blutfarbstoff durch Kohlenmonoxyd hingewiesen hatte - und damals war die Literatur wohl überschaubarer als heute.

Derzeitiger Kenntnisstand ist ein sehr anspruchsvoller Begriff und würde verlangen, daß eine ständige zeitliche Aktualisierung durchgeführt würde. Streng genommen kann dieser Anspruch bei einem so umfangreich bearbeiteten Gebiet wohl kaum erfüllt werden; es müssen daher Einschränkungen gemacht werden. Hier wurde versucht, die Übersichtsarbeiten möglichst vollständig durchzusehen und mit Schwerpunkt Herz-/ Kreislaufwirkungen zu aktualisieren.

Dazu wurde Literatur aus dem IDIS - Dokumentationssystem der Jahre 1979 bis 1984 (Literaturrecherche) sowie dem INDEX MEDICUS bis einschl. 1984 zusammengestellt. Die Literaturangaben wurden, soweit sie von allgemeiner Bedeutung erschienen, im deutsch- und englischsprachigen Schrifttum zurückverfolgt bis zu der ersten Monographie zu dem Thema

von F. Hoffmann aus dem Jahre 1719 (150).
Um auch die neueste Literatur weitgehend zu erfassen wurde speziell zum Thema CO-Wirkung an Herz und Kreislauf, im April 1985 noch einmal eine DIMDI-Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLARS und EMBASE für den Erscheinungszeitraum 1980 bis 1985 durchgeführt und die angegebenen Artikel berücksichtigt.

1.2.1. Eigenschaften des Kohlenmonoxids (CO)

Das Kohlenoxid (Kohlenmonoxid, Kohlenstoffmonoxid, Carbon monoxide, früher allgemein auch -oxyd), CO, wird heute allgemein als farbloses, geruchloses, geschmackloses, die Atemwege nicht reizendes Gas bezeichnet; lediglich bei Flury (98,S.196) findet sich der Hinweis auf einen leicht an Knoblauch erinnernden, sehr schwachen Geruch. Über die Art der Feststellung wird dabei nichts weiter angegeben, so daß es sich um Verunreinigungen gehandelt haben kann, eine Bewertung aber nicht weiter möglich ist.

CO verbrennt in Luft mit blauer Flamme, bildet in den Grenzen 12,5 bis 74 % explosible Luftgemische, Zündtemperatur = 605 Grad Celsius. Molekulargewicht = 28,01, Dichte bei 0 Grad Cel. = 1,25 g/l, Schmelzpunkt = minus 199 Grad Celsius, Siedepunkt = minus 191,5 Grad Celsius, relative Dichte 0,97 (Luft = 1). Löslichkeit (100 ml Wasser) bei 25 Grad Celsius mit 2,142 ml schlechter als Sauerstoff mit 2,831 ml gegenüber 75,9 ml Kohlendioxid.

Diese Angaben sind bis auf den Schmelzpunkt in der Literatur praktisch einheitlich. Beim Schmelzpunkt gibt es Angaben von minus 199 Grad Celsius (202, 210) über minus 205,1 Grad Celsius (300) bis zu minus 207 Grad Celsius (66 S.4117).

Umrechnungsfaktoren: (33, 300,S.17)

Bei 0 Grad Celsius, 1 atm	1 mg/cbm	= 0,800 ppm
	1 ppm	= 1,250 mg/cbm
Bei 25 Grad Celsius, 1 atm	1 mg/cbm	= 0,873 ppm
	1 ppm	= 1,145 mg/cbm

1.2.2. Verwendung des CO.

Während das CO unter normalen Bedingungen relativ reaktionsträge ist (300,S.17) - wobei es unter diesen Umständen allerdings mit feinverteiltem Eisen oder Nickel Eisenpenta- oder Nickeltetracarbonyl bildet (210,S.16) - wird es bei höheren Temperaturen zu einem starken Reduktionsmittel (300,S.17).

Für die CO-Analyse wichtige Reaktionen sind die bei 90 Grad Celsius mit Jodpentoxid, wobei Jod entsteht und die Freisetztung von Quecksilber(II)-Oxid bei 150 Grad sowie die Oxidation von CO zu CO_2 durch Metallkatalisatoren wie z.B. Palladium oder einer Mischung aus Mangan und Kupferoxid (Hopcalit). Mit diesen Reaktionsprinzipien arbeiten z.B. eine ganze Reihe handelsüblicher Gasspürröhrchen und Diffusionsammler. Der Meßkopf, der bei den hier zugrunde liegenden Tierversuchen benutzten CO-Meßgeräte, wertete elektrochemisch eine Reaktion mit Zinkoxid aus.

Technische/Industrielle Bedeutung haben vor allem die Carbonylierungsreaktionen (Alkoholsynthese, Acrylestersynthese, Essigsäuresynthese, Synthese höherer gesättigter Carbonsäuren, Herstellung von Ausgangsprodukten für Harze, Lacke und Vinylester) Gewinnung von Polyestern und Polyamiden, Ringschlußreaktionen (Ausgangsstoffe für Medikamente und Biocide), Blausäuresynthese ($CO + NH_3 \rightarrow HCONH_2 \rightarrow HCN + H_2O$), Phosgensynthese mit Chlor über Kohle, Ameisensäuregewinnung, sowie Synthese zahlreicher organischer Verbindungen wie Alkohole, Aldehyde, Säuren sowie im Fischer-Tropsch Verfahren geradkettige Paraffinkohlenwasserstoffe, Olefine (234, S.17ff).

Medizinische Einsatzgebiete sind die Klinische Diagnostik zur Ermittlung der Lungendiffusionskapazität nach dem Fick´schen Prinzip, die Erfassung des Blutzellvolumens und des Gesamthämoglobinbestandes im Organismus durch Verabreichung einer definierten CO-Menge und die Erythropoetinanalyse nach Fogh (1966).
Beutler hat 1975 nach CO-Behandlung die Überlebenszeit von Erythrozyten bei Sichelzell-Anämie verlängert gefunden; ob dies therapeutische Konsequenzen haben kann, erscheint bei dem verwendeten COHb von 20 % fraglich, da dies ein bereits eindeutig toxischer Bereich ist.

Veterinärmedizinisch wird CO für die Euthanasie von Tieren in einer Konzentration von 7 g/cbm (ca.70000 ppm) empfohlen.(234,S.19ff).

1.2.3. Quellen des CO

Eulenberg hielt 1865 die Entwicklung von Kohlenmonoxid in der Natur für "nicht unmöglich" (105,S.30); heute wird das CO im Schrifttum allgemein als am weitesten verbreitete Luftverunreinigung bezeichnet (161, 225, 234, 310, 332, 335). Wie begründet dies ist, soll im Folgenden dargestellt werden.

Kohlenmonoxid wurde in der Atmosphäre von Planeten wie Mars, Venus und Jupiter sowie im Halo von Kometen und im intergalaktischen Raum gefunden; in letzterem soll es in einer mittleren Konzentration von 1 Atom pro ccm vorkommen und eine Lebensdauer von ca. 1000 Jahren haben (234,S.29).

Die weltweit gemessenen "Hintergrund"-Konzentrationen liegen zwischen 0,01 und 0,1 ppm.
Lokal können sich in Abhängigkeit von natürlichen oder anthropogenen CO-Produktionen erhebliche Abweichungen ergeben.

Eine ganz bedeutende, natürliche CO-Quelle stellen möglicherweise die Weltmeere dar. Sie wurden als Senke für CO betrachtet, bis 1969 Untersuchungen des Amerikanischen Naval Research Laboratory sowie des Mainzer Max Planck Institutes mit dem Forschungsschiff METEOR eine

"Übersättigung" des Oberflächenwassers gegenüber der Luft zeigten. (vergl. 310,S.96)
Die Ozeane geben also eindeutig CO an die Atmosphäre ab; als Produzenten sind neben Pflanzen (Tangarten, Algen)(88) vor allem Zoelenteraten (248) zu sehen. Über die quantitative Bedeutung gibt es nur widersprüchliche Schätzungen, die von 40 Mio. Tonnen/Jahr bis zur bedeutendsten CO-Quelle überhaupt reichen (310).

Das Vorkommen in Vulkangasen wurde bereits 1902 nachgewiesen (49, 88). In relativ geringer Menge kommt CO auch in Sumpf- und Minengasen vor und entsteht bei heftigen elektrischen Entladungen sowie durch Photodissoziation von CO_2 in der höheren Atmosphäre. (161)
Mit zunehmender Höhe kommt es allerdings zu einer Abnahme der CO-Konzentration (234).

Pflanzen können CO sowohl produzieren als auch verstoffwechseln. So wurde das Vorkommen in Blasen des Blasentanges von 4-12 % CO (49, 88,) und die CO-Aufnahme bei Pflanzen nachgewiesen (234), nachdem bereits 1861 Boussingault behauptet hatte, daß die Blätter besonders von Wasserpflanzen, bei der Zersetzung der Kohlensäure auch CO abgeben (105,S.30).
Es ist denkbar, daß die CO-Aufnahme überwiegt, so daß die Pflanzen möglicherweise eine nicht unbeträchtliche Rolle bei der Reduktion der atmosphärischen CO-Konzentration spielen; allerdings gibt es auch Hinweise, daß Pflanzen durch CO bereits in niedriger Konzentration geschädigt werden. So wird beim roten Klee die Stickstoffixierung durch ca 100 ppm CO gehemmt (234,S.175).

Mikroorganismen können CO aus pflanzlichen Flavonoiden produzieren (225,S.2-2); im bearbeiteten Schrifttum wurden sehr unterschiedliche Hinweise auf die Größe der Produktion gefunden. Dabei soll Methan zu CO oxidiert werden. Nach einer Untersuchung von 1972 (202,S.2153) sollen von 3,77 Mrd. t CO in der Atmosphäre ca. 3 Mrd. t aus biologischen Abbauvorgängen stammen, gegenüber 270 Mio. t aus anthropogenen Quellen, 100 Mio. t aus dem Chlorophyll Metabolismus und 400 Mio. t aus Ozeanen, Vulkangasen etc..

Eine beachtliche Fähigkeit CO aufzunehmen besitzen im Boden lebende Mikroorganismen. Pankow gibt eine Menge von 10 mg/Std./qm als Mittelwert verschiedener Böden an. Nimmt man bei einer Landfläche von etwa 14 * 10 000 000 000 qm ca. die Hälfte als in diesem Sinne aktiv an, ergäbe sich eine jährliche CO-Aufnahme von etwa 5 Mio. Tonnen, was ungefähr 50 % der gesamten Jahres-Emission der BRD 1978 (63) ist; bei einer globalen Emission von geschätzt 250 Millionen (161,S.81) bis hin zu 1 Mrd. (234,S.22) Tonnen pro Jahr verliert dieser Betrag allerdings zahlenmäßig an Bedeutung und es gibt Schätzungen, die die CO-Emission noch wesentlich höher angeben (336,S.22), siehe auch oben.

Neben diesen natürlichen Quellen in der Umwelt gibt es auch beim Individuum eine natürliche Entstehung. So fand bereits Grehant im Jahre 1894 ein mit blauer Flamme brennendes Gas im Blut gesunder Hunde (234,S.30). Nicloux wies es 1898 auch im menschlichen Blut nach und Sjöstrand hat die Kenntnisse hierüber vertieft (295), so daß wir heute wissen, daß CO beim Abbau von Hämoglobin (etwa 80 %), Myoglobin, Häm-enthaltender Enzyme und dem peroxidativen Abbau von Membranlipiden entsteht und hierbei zu einer Konzentration von etwa 0,5 % COHb führt. (234,S.30ff).
Durch Änderung dieser Vorgänge wird dieser Wert entsprechend verändert, so daß eine Zunahme beobachtet werden konnte nach: hämolytischen Prozessen und Bluttransfusionen, Anämien, Sauerstoffmangel, Fasten, Zellzerfall durch Verbrennung, Porphyria cutanea tarda, Erythroplasie, Behandlung mit Phenobarbital, Allylisopropylacetamid, Diphenyl-hydantoin, Nicotinsäure und Progesteron (bei Frauen besteht daher eine Abhängigkeit des endogenen COHb-Spiegels vom Menstruationszyklus) sowie nach oraler Blutaufnahme (234,S.32).

Einen Übergang zur nächsten Gruppe der äußeren Quellen ist die Möglichkeit endogen CO aus aufgenommenen Fremdstoffen zu bilden. Dieser Weg wurde erst vor kurzer Zeit entdeckt als Metabolisierung von Halomethanen zu CO. Nach bisherigen Erkenntnissen sind die Dihalo-methane, speziell das Dichlormethan (Methylenchlorid) von größerer Bedeutung. Die Erkenntnisse hierüber wurden nach Zufallsbefunden von Stewart et al. und Fodor et al. 1972 gewonnen (234,S.33f). Dabei ist die CO-Ausscheidungszeit gegenüber inhalativer Aufnahme mit gleich

hohen COHb-Werten etwa verdoppelt; der Entstehungsmechanismus ist noch unklar.
Beim Kaninchen fand sich ein etwa linearer Zusammenhang für CH_2CL_2 Konzentrationen zwischen ca. 4 und 40 g/cbm Luft mit einem maximalen COHb nach 2 - 4 Stunden. Beim Menschen führten 3,48 g/cbm für 2 Stunden zu einem COHb von 10,1 % (234,S.34). Das Dichlormethan findet industriell, wie einige andere Halogenkohlenwasserstoffe, breite Verwendung als Lösungsmittel. Die entsprechende metabolische CO Bildung hat daher praktische Bedeutung und führte in einigen Ländern zur Herabsetzung des MAK-Wertes für Dichlormethan.

Neben den natürlichen Quellen gibt es eine Vielzahl, die man als anthropogene zusammenfassen kann. Die bedeutendsten Bereiche Industrie, Verkehr, Hausbrand werden durch eine Quelle ergänzt, die wegen ihrer ganz außerordentlichen gesundheitlichen Bedeutung vorangestellt werden soll.
Tabakrauchen ist eine weltweit verbreitete Angewohnheit, die Männer und Frauen, Jugendliche und alte Menschen, über die rauchende Schwangere bereits das erst heranwachsende Leben und sowohl Arbeitsbereiche als auch die häusliche Umgebung betrifft. Zigarettenrauch enthält neben einer Vielzahl anderer Schadstoffe CO in Konzentrationen um ein bis mehrere Volumen-Prozent; das entspricht in der Größenordnung dem CO-Gehalt von Auspuffgasen! Im Blut entstehen dadurch in Abhängigkeit von der Menge und Art des Rauchens (inhalieren oder "paffen", erheblich steigender CO-Gehalt bei Verkürzung der Zigarette durch abrauchen (136, 141, 142),) etwa 5 bis 15 % COHb.
Diese Werte liegen weit über denen, die normalerweise durch Umwelt oder Arbeitsplatzbelastungen erreicht werden; sie liegen insbesondere weit oberhalb der hygienischen Grenzwerte (MAK z.Zt. 30 ppm, MIK z.Zt. als Langzeitwert (1 Jahr): 9 ppm und Kurzzeitwert: 26 ppm (336,S.123), BAT 5 % COHb (vergl. auch 1.2.8)), was die gesundheitsschädliche Wirkung des Rauchens unterstreicht. Hier wird außerdem in einer vergleichsweise gut meßbaren Form deutlich, welche Bedeutung Genußgifte gegenüber Arbeitsplatz- und Umwelteinflüssen haben können.
Aus der Anzahl der global gerauchten Zigaretten pro Jahr und der durchschnittlichen CO-Menge einer Zigarette ergibt sich eine jährliche Produktion von 10 000 Tonnen CO. Dieser Wert liegt zwar unter 0,1 % der

globalen Emission und hat mengenmäßig keine Bedeutung. Dieses CO führt aber durch seine gezielte Einwirkung zu einer Belastung der Raucher, die ein Mehrfaches der durch Umwelt- oder Arbeitsplatzbedingungen verursachten Belastung darstellt.
So liegt der Durchschnittswert von 29 000 USA-Blutspendern bei den Nichtrauchern bei 1,4 % COHb, der der Raucher bei 5,6 % COHb. Während die Münchner Bevölkerung mit 2,4 % COHb doppelt so hohe Werte wie die bayrische Landbevölkerung mit 1,0 % hat, liegen die der rauchende Landbevölkerung mit 6,1 % zwar unter denen der rauchenden Stadtbevölkerung mit 7,4 %, aber der auf das Rauchen zurückzuführende Anstieg von etwa 5 % COHb übertrifft die Belastung durch die Großstadt-Umwelt mehrfach (336,S.32).

Die Emissionen in der Bundesrepublik Deutschland werden im zweiten Imissionsschutzbericht der Bundesregierung (63) für die Jahre 1966 bis 1978 in folgende Emittentengruppen unterteilt: 1. Kraftwerke, Fernheizwerke, 2. Industrie, 3. Haushalte, Kleinverbraucher, 4. Verkehr. Im Vergleich mit den Emissionen für Staub, Schwefeldioxid, Stickoxide (als NO_2) und organischen Verbindungen, ergibt sich für die Gesamtemission von 1970 eine mit 13000 kt wesentlich höhere Emisson als für alle anderen zusammen mit etwa 10000 kt. Die Werte für 1978 zeigen, bei einem deutlichen Rückgang der CO-Emission mit 9300 kt, nur noch wenig mehr als die gesamte übrige Emission. Die Betrachtung der Emittentengruppen zeigt, daß der Rückgang der CO-Emission quantitativ in der Gruppe Haushalte, Kleinverbraucher begründet sein muß. Während der Kraftwerkeanteil praktisch konstant blieb, zeigte die Industrie einen Rückgang um etwa 20 %, der Verkehr eine Zunahme um fast 10 %, die Haushalte dagegen einen Rückgang um über 60 %. Für 1978 ergibt sich dadurch folgende prozentuale Verteilung: Kraftwerke = 0,3 %, Industrie = 14,7 %, Haushalte = 18 %, Verkehr = 67 %. Insgesamt ergibt sich also bei einem Abfall der Gesamtbelastung eine deutliche Zunahme der Belastung durch den Verkehr bei einer deutlichen Abnahme der Belastung durch Haushalte und Kleinverbraucher.

Abschließend sollen die CO-Gehalte verschiedener Gasarten (Abb.1,S.22) sowie der prozentuale Anteil der Emittenten an der Gesamtjahresemission dargestellt werden (Abb.2,S.22).

ABBILDUNG 1: CO-Gehalte verschiedener Gasarten (Vol. %)

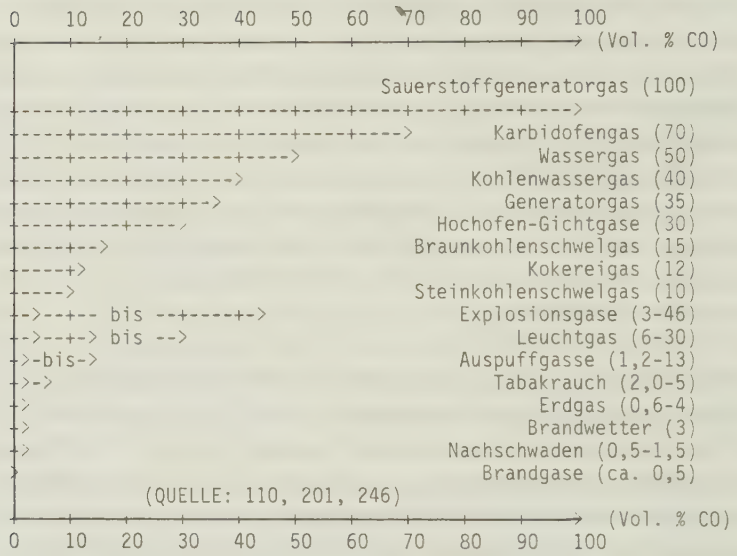
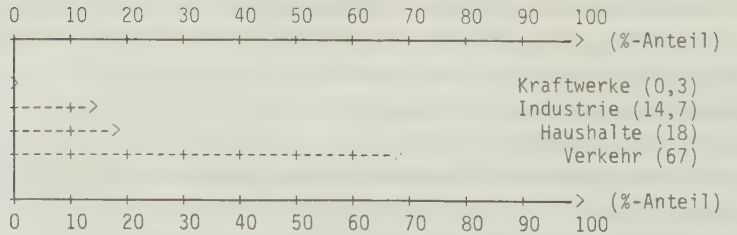


ABBILDUNG 2: CO-Prodduzenten (BRD, 1978)



(Quelle: 63)

1.2.4. Vergiftungsmöglichkeiten

Die Kohlenmonoxidvergiftung ist bis heute als wichtige, zahlenmäßig bedeutende exogene Intoxikation zu sehen. Eine Schweizer Statistik der tödlichen Vergiftungen von 1967 und 1976 zeigt lediglich durch Zusammenfassung der medikamentösen Vergiftungen zu einer Gruppe mit 47 bzw. 44 % gegenüber 36 bzw. 33 % für CO eine zahlenmäßig größere Bedeutung. Somit ist das CO trotz eines leichten prozentualen Rückganges, der auf eine Zunahme der Todesfälle durch Rausch- u. Genußmittel zurückzuführen ist, die nach wie vor prozentual bedeutendste Einzelvergiftung. (222,S.7)
Diese Verhältnisse finden sich auch bei Betrachtung der exogenen Vergiftungen im Beobachtungsgut eines großen Krankenhauses (292).

Die Vergiftungsmöglichkeiten sind außerordentlich vielfältig, da CO neben seinem natürlichen Vorkommen und der industriellen Verwendung praktisch bei jeder unvollkommenen Verbrennung kohlenstoffhaltiger Verbindungen oder Materialien entstehen kann.
Dabei muß CO als besonders gefährlich betrachtet werden, da es nicht wahrnehmbar ist. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß je nach Gasart möglicherweise enthaltene geruchsaktive Stoffe oder zugemischte Odorierungsmittel zwar Warnhinweise geben sollen, diese Stoffe jedoch bei Diffusionsvorgängen z.B. durch Wände oder Erdreich "herausgefiltert" werden können (46, 223).
Die Gefährlichkeit der entstehenden Gase hängt natürlich vom CO-Gehalt ab. Eine Zusammenstellung des Kohlenoxidgehaltes wichtiger Kohlenoxidgasgemische geben Lewin (201,S.48f), Flury (110,S.195f) und Petry (246,S.395) (vergl. ABB. 1, Seite 22).
Demnach beträgt die Größenordnung des prozentualen CO-Gehaltes : Sauerstoffgeneratorgas 100 %, Karbidofengas 70 %, Wassergas 50 %, Kohlenwassergas 40 %, Generatorgas 35 %, Gichtgase (Hochofen) 30 %, Braunkohlenschwelgas etwa 15 %, Kokereigas etwa 12 %, Steinkohlenschwelgas etwa 10 %, Leuchtgas etwa 9 % (Petry) bzw. 6-30 % und mehr (Flury), Auspuffgase etwa 7 % (1,2-13 Vol.%, Erdgas etwa 0,6-4 % je nach Herkunft (Flury), bis 5 % (Petry), Brandwetter etwa 3 %, Nachschwaden (Schlagwetterexplosion) 0,5 bis 1,5 % (Flury), Tabakrauch ca. 1 % (Petry) 0,5 bis 1 % (Flury) 2,0 bis 5 % in Abhängigkeit von

der Zigarettenlänge (136), Brandgase 0,5 % (Die Konzentration dürfte hierbei allerdings ganz wesentlich von der Art des verbrannten Materials und dem Verbrennungsvorgang abhängig sein; so gibt Flury für Rauch aus brennenden Filmen unter Luftabschluß 26,3 % an).
Explosionsgase können in Abhängigkeit vom Sprengstoff zwischen 3 und 46 Vol.% CO enthalten (201,S.48f). Flury gibt sogar bis 61 Vol.% für Pikrinsäure an (110,S.196).

Wenn man bedenkt, daß bei Annahme einer Tödlichkeitsgrenze von 65 % COHb bereits eine Konzentration von 0,1 % CO entsprechend ungefähr 1000 ppm nach 3 bzw. 6 Stunden (arbeitend bzw. sitzend) eine tödliche Vergiftung herbeiführen kann, so wird deutlich, wie universell die Vergiftungsmöglichkeiten durch CO sind, wobei die Möglichkeiten einer sogenannten "chronischen Vergiftung" noch nicht berücksichtigt sind. Der Begriff der "chronischen" CO-Vergiftung wird zwar in der Liste der Berufskrankheiten geführt, ist aber nach wie vor umstritten; gemeint ist die rezidivierende, längerdauernde Einwirkung relativ geringer CO-Konzentrationen.

Die Bedeutung der CO-Vergiftung im Arbeitsleben zeigt sich in der Statistik der Berufskrankheiten, wo die durch CO verursachten Berufskrankheiten 1972 an der Spitze aller durch chem. Einwirkung hervorgerufenen Erkrankungen lag. (Anzahl der erstmals entschädigten Fälle).
Trotz des erfreulicherweise bis 1982 zu verzeichnenden Rückganges (1982 Erkrankungen durch Kohlenmoxid zahlenmäßig an 5. Stelle), ist neuerdings doch wieder eine Zunahme zu verzeichnen. 1983 belegt CO wieder den 2. Platz aller durch chemische Einwirkung verursachten Erkrankungen (Geschäftsergebnisse der Berufsgenossenschaften 1983, S. 44). Einige Industriebereiche/Tätigkeiten mit bekanntem CO-Risiko seien beispielhaft, ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgezählt:
Gaswerke, Generatorenanlagen, Hochofenbetriebe, Metallgießereien, Motorprüfstände, Kokereien, Ziegeleien, Kalk- und Zementwerke, Porzellanfabriken, Textilbetriebe, Laboratorien, Bergbau, Tunnelbau, Brandbekämpfung, Arbeiten mit Lösungsmitteln (besonders Dihalomethane), Sprengarbeiten.
Gerade die Sprengstoffe werden wohl oft in dieser Beziehung unterschätzt, wie immer wieder tödliche Vergiftungen zeigen. Gefährdet sind

Sprengarbeiter auch im Freien, wie eine erst im Juli 1985 in den Medien berichtete tödliche CO-Vergiftung in einem Steinbruch zeigte, sowie Militärpersonal. Dabei sind durch die heutigen hochbrisanten Spreng-/Treibstoffe vor allem Bereiche gefährdet, in denen größere Geschosse unter beengten räumlichen Gegebenheiten (z.B. Panzer) abgeschossen werden.

Vergleicht man die Bereiche beruflich und privat, so kommt letzterem die weit überwiegende Bedeutung zu. 1979 ereigneten sich in der BRD 240 akzidentelle tödliche Vergiftungen. (Daten des Gesundheitswesens 1980). Überträgt man obige Prozentsätze, so dürften davon etwa 80 (ca. 33 %) durch CO verursacht sein, gegenüber 9 anerkannten Berufskrankheiten durch CO (144), die ja keineswegs als tödlich angesehen werden dürfen; auch die Korrektur auf Einwohner-/Beschäftigtenzahl bringt bei einem Verhältnis von 3:1 nur eine leichte Angleichung.
Im privaten bzw. häuslichen Bereich dürften Gefährdungen vor allem durch Rauchgase im weitesten Sinne und Auspuffgase bestehen.
Die gesundheitlich bedeutsamste dürfte eine spezielle Form der Rauchgasvergiftung, das Tabakrauchen sein. Der CO-Gehalt von durchschnittlich etwa 3 Vol. % liegt in der gleichen Größenordnung wie der von Auspuffgasen und führt beim Raucher zu COHb Werten von 5 bis 15 %. Durch zusätzliche CO-Belastungen oder sehr starkes Rauchen kommt man also ohne weiteres in Bereiche, wo eindeutig Schädigungen auftreten können. Tödliche Vergiftungen durch Zigarettenrauch sind nicht beschrieben; COHb Werte von 15 % müssen jedoch zumindest bei vorgeschädigten Individuen als geeignet angesehen werden, EKG-Veränderungen bis hin zum Herzinfarkt auszulösen und aus epidemiologischen Untersuchungen ist die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für Herz-/Kreislauferkrankungen hinlänglich bekannt.
Belastungen durch das passive Rauchen sind sicherlich vorhanden. Daß hierbei möglicherweise andere Bestandteile des Zigarettenrauches eine viel wesentlichere Rolle spielen, zeigt die Anerkennung eines Falles von Lungenkrebs als Berufserkrankung durch passives Rauchen am Arbeitsplatz in Schweden.
Die CO-Belastung für Passivraucher wird in der Regel sehr niedrig sein. In einer Übersichtsarbeit über Passivrauchen in Verkehrsmitteln (141) sowie in Innenräumen (142) wurden 1953 in Raucherabteilen der Hamburger

Hochbahn Werte zwischen 0 und 40 ppm gemessen; unter extremen Verhältnissen ließ sich in einem kleinen, geschlossenen Auto durch übermäßiges Rauchen eine Konzentration von 90 ppm CO erzeugen und in einem vollbesetzten Bus unter der Annahme, daß 50 % der Fahrgäste rauchen, stieg die CO-Konzentration um 26 ppm an.
In Flugzeugen wurde 0-5 ppm CO gefunden, was wohl durch die gute Belüftung bedingt war.
In belüfteten Räumen ergaben sich unter verschiedenen Versuchsbedingungen 5-20 ppm CO und nur in ungelüfteten Räumen ließen sich hierbei CO-Werte bis zu 80 ppm messen, während realistischere Bedingungen Werte um 30 ppm CO erbrachten. (141, 142)
Während früher das Leuchtgas eine Hauptrolle für die CO-Vergiftung spielte und zu einer sehr großen Anzahl von schweren und tödlichen Vergiftungen führte, ist seine Bedeutung durch die Verbreitung des Erdgases ohne, bzw. mit relativ niedrigem CO-Gehalt (vergleiche Abb. 1, S.22) ganz erheblich zurückgegangen. Tödliche Vergiftungen können natürlich bei unvollständiger Verbrennung trotzdem noch auftreten, doch sind dazu erheblich längere Expositionszeiträume erforderlich.
In der gerichtsmedizinischen Literatur wird ein Fall erwähnt, bei dem ein Topf mit großer Bodenfläche auf einem kleinen Brenner zu einer tödlichen CO-Vergiftung führte, obwohl primär CO freies Propangas benutzt wurde.(253,S.377f). Solche Verhältnisse sind heute durch den allgemeinen Gebrauch von Waschmaschinen wohl in größerem Umfang nur noch beim "Einkochen" von Obst oder Gemüse anzutreffen.
Große Bedeutung hat aber nach wie vor die Ofenfeuerung. Wenn die Zentralheizung heute auch überwiegt, so ist doch vielfach als Luxus oder Zusatzheizung ein Kamin oder eine sonstige Feuerungseinrichtung vorhanden. Wenn auch bereits 1794 nach dem "Allgemeinen Landrecht für die Preußischen Staaten" der unvorsichtige Gebrauch von Kohlen bestraft wurde und heute durch die staatlichen Verordnungen über Kamindimensionierungen, Schornsteinabmessungen, Reinigungen etc. sicherlich viel zu einer Verminderung von Vergiftungsschäden beigetragen wurde, so können trotzdem bei unsachgemäßem Betrieb bzw. unglücklichen äußeren Umständen Vergiftungen auftreten. So wird berichtet über durch Vogelnester verstopfte Abzüge, durch Inversionslagen schlecht ziehende Kamine mit Umleitung der Rauchgase in unbeheizte Zimmer, Risse in Kaminen etc..

Für Selbstmorde wurde früher häufig das Leuchtgas verwendet; heute - sozusagen ersatzweise - die Auspuffgase (223,46,250), die ja sogar ausdrücklich zur Euthanasie bei Tieren vorgeschlagen wurden (234, S.19ff). Berg berichtet, daß Auspuffgase jetzt infolge der Stadtgasentgiftung meist für Selbstmordzwecke verwendet werden (46,56).
Für Mordzwecke wurde das CO in Form von Kohlendunst, Leuchtgas oder Auspuffgasen ebenfalls verwendet (s. TAB. 1,223,46,234), solche Fälle sind allerdings selten.

Die Auspuffgase stellen mit ihrem hohen CO-Gehalt eine große Gefahr dar - vor allem im Leerlauf, bei falscher Vergasereinstellung und / oder unter Last - und ersetzen das Leuchtgas in seiner Gefährlichkeit und leichten, allgemeinen Verfügbarkeit.
Insbesondere in geschlossenen Räumen können bei laufenden Motoren sehr schnell CO-Konzentrationen entstehen, die innerhalb weniger Minuten zu einer tödlichen Vergiftung führen können.
Vergleichsweise ungefährlicher sind die Abgase von Dieselmotoren; die CO-Konzentrationen liegen hier je nach Verbrennungsmethode um etwa 0,1-0,5 Vol. %, unter Last gegebenenfalls erheblich höher.
Eine beachtungswerte Vergiftungsmöglichkeit stellt das Eindringen von Auspuffabgasen in den Fahrerraum durch defekte Heizungen, Lüftungen oder Auspuffanlagen dar (solche Umleitungen wurden auch schon in Mordabsicht vorgenommen (56,S.433)).
Czarski et al. fanden bei 16 von 223 Kraftwagenführern COHb-Werte von 10-18 % und als Maximalwert bei einem Raucher 28 % (234 S.25). Baker et al. (1972) berichteten, daß jährlich ca. 500 Amerikaner an CO-Vergiftung aufgrund von Kfz-Defekten sterben (234,S.25).
Bei 68 tödlich Verünglückten in Kraftfahrzeugen wurden COHb Konzentration von 30-79 % gefunden (234,S.25).

Neben solchen akuten Vergiftungen, die nur gelegentlich vorkommen, führen die Kfz-Abgase zu einer zunehmenden, längerfristigen Belastung weiter Bevölkerungskreise mit niedrigen CO-Konzentrationen.
Der Kraftfahrzeugverkehr machte mit steigender Tendenz im Jahre 1978 bereits 67% der Gesamtemission der BRD aus (63). Bei der vor allem im Leerlauf hohen Konzentration (Benzinverbrennung) sind in Bereichen mit hoher Verkehrsdichte und langsamen Fahrgeschwindigkeiten bzw. "stop and

go" Verkehr sowie schlechten Lüftungsverhältnissen gefährliche Konzentrationen zu erwarten; für Dieselfahrzeuge sind besonders unter Last hohe Konzentrationen zu erwarten.

Diese Bedingungen finden sich besonders in Tiefgaragen, Tunnels sowie während der Stoßzeiten in Straßenschluchten.

Da Wettereinflüsse ganz erhebliche Auswirkungen auf den Luftwechsel haben können, werden sie auch die CO-Konzentrationen beeinflussen, sodaß Spitzen z.B. durch Inversionslagen zu erwarten sind. Dadurch wären Konzentrationen bis zu 500 ppm erklärbar, die zeitweise auftreten (226,S.2153).

Hierbei handelt es sich sicherlich um Spitzenwerte. Reichel fand bei Polizisten und normalen Verkehrsteilnehmern 1970 keinen über den Normbereich hinausgehenden Anstieg des COHb und bei Rauchern durch das Rauchverbot während der Untersuchungen sogar einen deutlichen Abfall des COHb von etwa 5 auf 3 % COHb (261). Bei Untersuchungen 1982 an Zöllnern, im Dienst an Grenzübergängen fand ebenfalls Reichel vor Aufnahme der Arbeit 1,48 % COHb und bei Schichtende 1,74 % COHb (Nichtraucher) (262).

Bei Londoner Taxifahrern wurden bei den Nichtrauchern COHb Werte zwischen 0,4 und 3,0 % gefunden (336,S.33).

Aronow fand 1972 bei Verkehrsteilnehmern in Los Angeles nach einer neunzigminütigen Fahrt COHb-Werte zwischen 4,3 und 8,0 % (arteriell).

Bei gleicher Versuchsdurchführung mit Atmung von gereinigter Preßluft fand sich im gleichen Kollektiv ein Durchschnittswert von 0,65 % COHb (0,4 bis 0,8 %). Die Umgebungsluft enthielt dabei durchschnittlich etwa 53 ppm CO. (16).

Da die wesentliche Quelle des CO hier die Kfz-Abgase sind, findet sich ein Maximum der CO-Konzentration etwa in Auspuffhöhe. Unmittelbar am Boden sowie mit zunehmender Höhe (234,S.23) und zu den Gehwegen hin (siehe unten) nimmt die mittlere CO-Konzentration ab.

Diese Verhältnisse lassen sich natürlich durch Form und Anordnung der Auspufföffnung verändern. Durch Krümmung des Auspuffendes und Richtung der Auspuffgase zum Boden dürfte eine ausgeprägtere Verwirbelung verursacht und evtl. durch die Verteilung zu einer Expositionsverminderung der Kfz-Insassen beigetragen werden.

In einer sehr umfangreichen, neueren Studie zur Frage der Kfz-Insassen-Belastung durch Automobilabgase von Werner Rudolph ergaben sich auf

einer Pendlerroute während der rush hour im Bereich einer Großstadt CO-Werte für die Kfz-Insassen von 26,1 +/- 8,30 mg pro Kubikmeter (ca. 23 +/- 7 ppm). Die Konzentration in Straßenmitte und im Kfz entspricht in etwa dem 3-4fachen derjenigen auf dem Bürgersteig (275a).
Eine Untersuchung an Müll-Ladern und Straßenwärtern in Frankfurt ergab einen mittleren COHb-Spiegel von 4,04 % (+/- 2,82%) (313).
Dort finden sich auch Angaben über mittlere CO-Konzentrationen in Frankfurt (13 ppm) und Berlin Steglitz (16 ppm); Spitzenwerte wurden von 100 bis 200 ppm gefunden.

In Garagen und Tunnels ist mit erheblich höheren Konzentrationen zu rechnen. Der Grenzwert in der BRD beträgt z.Zt. 250 ppm nach der Garagenverordnung. In der Pariser Polizeigarage wurden 179 ppm morgens gemessen. In zwölf Tiefgaragen in Rom wurde ein Durchschnittswert von 97,4 ppm gemessen; die höchste Konzentration war etwa 500 ppm (336,S.32).
Für die Bewertung dieser Befunde ist allerdings zu beachten, daß es sich um Kurzzeit- bzw. Spitzenwerte handelt und der Aufenthalt an diesen Orten in der Regel nur kurze Zeit dauert. Die eigentliche Belastung, die hierdurch hervorgerufen wird, spiegeln die COHb-Werte wieder, die bei 14 nichtrauchenden Parkgaragenbeschäftigten mit 1,5 bis 7,3 % COHb gefunden wurden (336,S.33).

In Flugzeugen gibt es offenbar kurzfristige, niedrige CO-Belastungen beim Start; während Rauchverbot im Rahmen der Startvorbereitungen wurde eine Luftkonzentration von 15-30 ppm gefunden. Dieser Wert ist höher als der während des Fluges beim Rauchen gefundene Wert (s.o.).
Die Emission bei Flugzeugen ist relativ gering. Bei Düsentriebwerken erfolgt die Verbrennung mit einem sehr hohen Luftanteil, sodaß im wesentlichen Kohlendioxid und Wasser ausgestoßen wird. Bei Interkontinentalflugzeugen werden etwa 15 kg CO pro Stunde abgegeben (234,S.25) gegenüber 36 kg CO aus 100 Liter Benzin bei Ottomotorverbrennung (234,S.23).
In den USA betrug 1968 der Anteil an der Gesamtbelastung durch "Aircraft" 2,5 % gegenüber 62,7 % durch "Motor vehicles" (161).

1.2.5. Pathophysiologische Wirkungen des CO

Wir wissen heute, daß das CO mit Hämoglobin, Myoglobin, den Zytochromen und einigen anderen Enzymen reagieren kann und letztlich eine Gewebehypoxie verursacht.

Die Aufnahme erfolgt ausschließlich über die Lunge; lediglich an der Leiche wird eine oberflächliche Diffusion von CO durch die Haut berichtet (253, 223). Eine Metabolisierung erfolgt geringfügig als Oxidation zu CO_2 (s.u.).
Es erfolgt endogen aber eine CO-Produktion von 0,42 +/- 0,07 ml/h bzw. 5,8 microl pro kg pro min.(234,S.30), (vergl. 1.2.3.), die normalerweise, 0,5-0,7 % COHb erzeugt, unter bestimmten Umständen jedoch bis zu 3 % ausmachen kann (z.B. Schwangerschaft, erhöhter Häm-Umsatz).
Ein Xenometabolismus besteht bei den Dihalomethanen; der Entstehungsweg ist noch unklar.
Die Ausscheidung erfolgt über die Lunge wobei je nach COHb-Menge eine Oxidation zu CO_2 im Bereich von 0,2 bis 3 % erfolgt (234,S.54). Die Ausscheidungshalbwertzeit beträgt 2-7 Stunden (bzw ca. 15 % des Ausgangswertes pro Stunde) bei Luftatmung und 30-80 Minuten bei Sauerstoffatmung; die Elimination ist nach etwa 18 Std. vollständig (234,S.52), bei Sauerstoffatmung erscheinen nach ca. 4 Std. 94-97 % des aufgenommenen CO in der Ausatemluft (234,S.52).
Die folgende Abbildung (Abb.3,S.43) soll einen Gesamtüberblick über Aufnahme, Verteilung und Wirkung des CO im Körper geben.
Die Exposition/Belastung durch das CO ist durch die äußeren Faktoren Expositionsart und -dauer bestimmt. Neben dem CO-Partialdruck in der Atemluft wird die Art der Exposition noch beeinflußt von Temperatur, Feuchtigkeit, Dichte und übriger Zusammensetzung des Gasgemisches (Gehalt an z.B. O_2, CO_2 oder N_2) (234,S.38).

Das Kohlenmonoxid wird mit der Atemluft aufgenommen und führt zu einer der Ventilation entsprechenden alveolären Konzentration.
Durch Totraum und Residual-/Reservevolumen findet eine Verdünnung statt. Die Geschwindigkeit und Höhe der Gleichgewichtseinstellung

hängen neben den individuellen Variationsmöglichkeiten vor allem vom Atemzeitvolumen ab. Von hier aus erfolgt die Diffusion ins Blut durch die entsprechenden Membranen (Surfactant - Alveolarepithel - Alveolarinterstitium - Kapillarendothel) (siehe Abb. 3). Dieser Vorgang ist passiv und von der Diffundierbarkeit der einzelnen Membranen für die Atemluftbestandteile abhängig. Die Diffussionskapazität beträgt für Sauerstoff in Ruhe etwa 20 ml/min. * mmHg Delta PO_2, bei Arbeit etwa 60 bis 100 ml/min. * mmHg; für CO beträgt die Diffusionskapazität nach Roughton das 0,83fache der von Sauerstoff, nach Sunderström 12,1-32,6 ml/min. * mmHg nach Pankow 19-35 ml/min. * mmHg entsprechend 143-263 ml/min. * kPa. (234,S.20). Die Diffusionskapazität ist dabei nicht konstant sondern wird vom CO beeinflußt (CO bewirkt eine Abnahme der DLCO (225,S.8-27)). Neben der Partialdruckdifferenz gehen hier als Faktoren ein :
Löslichkeit, Temperatur, Kontaktfläche (100-200 Quadratmeter) und Kontaktzeit; modifizierend können hier Erkrankungen wirken, die eine Verkleinerung der Austauschfläche (Emphysem) oder Blockierung der Diffusion (Fibrose) herbeiführen. Man kann davon ausgehen, daß das mit der Atmung aufgenommene CO zu etwa 80 % in das Blut diffundieren kann (225,S.8-45).

Im Blut findet zunächst eine pysikalische Lösung des CO in Abhängigkeit von der Löslichkeit und dem Partialdruck statt. Da die Löslichkeit für O_2 und CO in der gleichen Größenordnung liegt ist das Verhältnis von O_2 und CO quantitativ hier im Wesentlichen vom Verhältnis der Partialdrucke für O_2 und CO zueinander abhängig. Bei 0,003 ml O_2 pro 100 ml Blut pro mmHg Partialdruckdifferenz (121,S.592f) kann das Blut bei einem arteriellen pO_2 von ca. 100 mmHg ca. 0,3 ml O_2 physikalisch gelöst transportieren. Für CO gilt gleiches, nur ist die Löslichkeit ca. 25 % geringer und der pCO in der Regel niedriger.

Nach Diffusion durch das Plasma, die Erythrozytenmembran und das Erythrozytenstroma findet eine Bindung des CO an das Hämoglobin statt. Das Hämoglobin kann maximal 1,34 ml O_2 pro Gramm Hb binden; bei einer arteriellen Sättigung von ca. 97 % werden in 100 ml Blut also ca. 20 ml O_2 vom Hb transportiert; analoges gilt für CO.

Diese CO-Bindung erfolgt nach der Summenformel, die schon Haldane angab: Hb + CO ⇌ HbCO. Er formulierte nach Untersuchungen und wagemutigen Selbstversuchen seine beiden "Gesetze":

1. first law: $HbCO / HbO_2 = M * pCO / pO_2$

2. second law: $HbCO + HbO_2 = f(pO_2 + M * pCO)$

Für die Affinitätkonstante M werden bis heute sehr unterschiedliche Werte von ca. 200 bis 300 angegeben. M ist sehr stark speziesabhängig; Pankow gibt in einer Übersicht (234,S. 44/45) Werte von 0,7 bis 400 an (vergl. auch 2.1.1.). Die stark streuenden Werte in der Literatur beziehen sich auf Untersuchungen am Menschen; hier sind offenbar unterschiedliche Untersuchungsbedingungen eingegangen. (Temperaturkoeffizient 1,2 - 1,3 pro 10 Grad C. (234,S.43).
Über den Einfluß des pH-Wertes gibt es unterschiedliche Äußerungen, außerdem besteht möglicherweise eine Abhängigkeit vom Methämoglobingehalt im Blut sowie von körperlicher Belastung (Erhöhung) (234,S.43).
Diese Betrachtungsweise nach dem Massenwirkungsgesetz kann uns nur einen Teilaspekt der CO-Bindung liefern.
Perutz hat einmal das Hämoglobin als Lunge im Molekülformat bezeichnet; durch seine umfangreichen röntgenstrukturanalytischen Untersuchungen wissen wir heute, daß das Hb bedingt durch seinen chemischen Aufbau in einer ganz bestimmten, funktionell sehr bedeutsamen räumlichen Struktur vorliegt, bei der vier Hämoglobineinheiten beteiligt sind, sodaß die Bindungsformel eigentlich $Hb_4 + 4O_2 = Hb_4O_8$ o.ä. geschrieben werden muß.
Ähnlich wie das Myoglobin besteht das Hämoglobin aus seinem funktionellen Zentrum, dem Häm, das an eine Eiweißkette, das Globin gebunden ist. Das Häm besteht aus einem Porphyrinring, der zentral ein Eisenatom kovalent gebunden hält. Durch die räumliche Gestaltung der Globinkette liegt gegenüber der freien Bindungsstelle des Eisenatoms ein Histidinrest, der eine bestimmte räumliche Struktur für das zu bindende Molekül vorgibt. Während O_2 mit seiner abgewinkelten Bindungsachse sehr gut in diese Nische paßt, ergeben sich für das "starre" CO-Molekül erhebliche Schwierigkeiten. So wird verständlich, daß das CO zehnmal langsamer an Hämoglobin gebunden wird und lediglich

2400mal langsamer abgegeben wird. Wäre diese räumliche Behinderung nicht, so ergäbe sich eine 25000mal größere Affinität des CO zum Hämoglobin (305). Ein Hämoglobinmolekül ohne diese sterische Behinderung wäre zwar prinzipiell für den Sauerstofftransport brauchbar, würde sich aber durch das beim Hämabbau entstehende CO selbst blockieren und wäre damit im Stoffwechsel eine unsinnige Verbindung.
Sowohl die Sauerstoffbindung selbst am Häm, als auch bestimmte Einflüsse auf die Globinkomponente (z.B. Bindung von 2,3 Diphosphoglycerat) bewirken eine Änderung in der räumlichen Struktur der Hämoglobineinzelkomponente und auch des Hämoglobingesamtkomplexes, wodurch die Affinität für Sauerstoff oder aber auch Kohlenmonoxid verändert wird. Damit wäre "molekülmechanistisch" die sigmaförmige Sauerstoffbindungskurve und wohl auch die unterschiedliche Affinität verschiedener Hämoglobinformen zum O_2 oder CO erklärbar (vergleiche auch S.65 zur Speziesabhängigkeit der Affinitätskonstante).

Die Geschwindigkeiten dieser Bindungen (L_1-L_4) werden bei Pankow (234,S.42ff) für Säugetier-Hb wie folgt angegeben: Bindung des 1. bis 3. O_2-Moleküles 600 l / mmol * sec. bei 20 Grd. C und 1400 l / mmol * sec. bei 37 Grd. C; die Werte für das 4. O_2-Molekül liegen 20mal höher. Die Dissoziation von COHb erfolgt wesentlich langsamer als von O_2Hb; für L_4 gibt Pankow 0,26 pro sek. an (234,S.52).
Der gesamte Bindungsvorgang dauert für O_2 weniger als 0,01 sek., gleiches gilt für die Desoxygenation (121,S.592). Die CO-Bindung erfolgt etwa 8 - 10mal langsamer (305) und dürfte damit im Bereich von 0,1 sek. liegen. Bei einer Kontaktzeit mit einzelnen Erythrozyten in den Lungenkapillaren von 0,75 sek. (121) dürfte dies kein begrenzender Faktor sein. Zu beachten wäre allerdings, daß sich die Kontaktzeit unter Belastung verkürzt und die Diffusionsvorgänge selbst Zeit benötigen. Daneben bewirken sowohl Hämoglobin als auch Myoglobin eine erleichterte Diffusion für Sauerstoff und Kohlenmonoxid (vergl. 331,234).
Aus Färbeversuchen (234,S.38f) ist bekannt, daß die einzelnen Erythrozyten sich unterschiedlich mit CO aufsättigen, wobei zunächst eine Einfärbung vom Rande her und dann eine zunehmende Farbdichte der Erythrozyten beobachtet wurde. Die erleichterte Diffusion bewirkt

unabhängig vom Partialdruck einen erhöhten Fluß z.B. von Sauerstoff in einer Hämoglobin oder Myoglobinlösung.
Während bei hohen Partialdrucken der hierdurch erhöhte Fluß zunehmend an Bedeutung verliert, spielt er bei niedrigen Partialdrucken eine ganz wesentliche Rolle und überwiegt schließlich in Partialdruckbereichen unter etwa 150 mmHg, wenn man eine Schichtdicke von 150 microm und einen pO_2 von 0 auf der Niederdruckseite voraussetzt (331,S.3). Der Erythrozyt bietet mit seinen normalen räumlichen Abmessungen und dem normalen Hämoglobingehalt optimale Voraussetzungen hierfür (331,S.5); diese Prozesse müssen also bei Betrachtung der Sauerstoff- oder Kohlenmonoxidaufnahme in den Erythrozyten, der Verteilung im Erythrozyten und der Abgabe aus dem Erythrozyten unbedingt beachtet werden; gleiches gilt für das Mb-haltige Gewebe.

Beim arteriellen Transport ist das Arterienwandgewebe der CO-Wirkung ausgesetzt. Wie Sauerstoffprofile der arteriellen Gefäßwand zeigen, ist von der Adventitia her zur Intima hin eine Abnahme des Sauerstoffgehaltes zu verzeichnen; das Intimagewebe selbst wird hauptsächlich durch Diffusion aus dem Gefäßlumen ernährt.
Astrup fand durch seine Versuche an Kaninchen Hinweise auf eine Begünstigung von arteriosklerotischen Veränderungen durch CO-Einwirkung. Nachdem diese Versuche bei doppelblinder Durchführung zunächst auch von Astrup selbst nicht bestätigt werden konnten, wurde dann ein Zusammenhang bei cholesterinreicher Ernährung gefunden. Letztlich sind diese Vorgänge noch nicht geklärt, obwohl insbesondere in jüngerer Zeit Marshall mit Versuchen an Miniaturschweinen wieder Hinweise hierfür lieferte.
Die Wertung der Befunde wird dadurch erschwert, daß die Vorgänge bei der Arteriosklerosebildung letztlich noch nicht geklärt sind.
Vorstellbar ist aber eine hypoxische Schädigung des Intimagewebes, die möglicherweise in Verbindung mit Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes - Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit, Erhöhung der Thrombozytenaggregatitionsbereitschaft - die Ausbildung atheromatöser Plaques begünstigt.
Über denkbare weitere Wirkungen mit den Bestandteilen des fließenden Blutes ist wenig bekannt. Neben Hinweisen auf eine Erhöhung der Thrombozytenaggregationsbereitschaft bewirkt eine Hypoxie eine

Verschlechterung der Erythrozytenverformbarkeit mit entsprechender Beeinträchtigung insbesondere der Mikrozirkulation.
Zorn weist darauf hin, daß mit dem physiologische Abfall des pO_2 (vergl. Abb.3) nach dem Massenwirkungsgesetz zwangsläufig ein Abfall des pCO zu verbinden ist. Bei einem arteriellen pCO von 0,7 mmHg (entsprechend 62 % COHb) fällt der pCO auf ca. 0,3 mmHg in den Arteriolen, bei 10 % COHb bis auf 0,03 mbar. (354,S.447/0203).

Während der Motor dieser Verteilungsvorgänge hämodynamisch das Herzzeitvolumen (HZV) ist, spielen im Körper zunehmend regionale Durchflußregulationen sowie Verdünnungseffekte über arteriovenöse Kurzschlüsse eine Rolle. Wenn diese im präkapillären Bereich auch noch eine untergeordnete Rolle spielen, so sind sie doch in jedem Falle im venösen Bereich zu berücksichtigen. Die kreislaufphysiologischen bzw. pharmakodynamischen Gegebenheiten wie Invasion, Verteilung und Elimination lassen bereits aus theoretischen Überlegungen erhebliche Verschiebungen zwischen dem CO-Gehalt im arteriellen und venösen Blut in der Anflutungs- und Ausschwemmphase vermuten (356). Diese Zeitverschiebung muß insbesondere bei Expositionen mit hohen CO-Konzentrationen während der Invasionsphase bei venöser Blutabnahme berücksichtigt werden.
Speziell bei Untersuchungen am Herzen sind diese Verschiebungen zu beachten, da die Coronararterien das Lungenvenenblut ohne wesentliche Verzögerung oder Verdünnung erhalten und der Herzmuskel damit praktisch über die Coronardurchblutung bzw. Diffusion aus den Herzkammern nach der Lunge selbst das zeitlich am frühesten exponierte Organ ist. Kreislaufbedingte Zeitverschiebungen würden sich hier also ganz besonders deutlich auswirken. Einen groben Anhalt für die hier möglichen Zeitverschiebungen liefert die Überlegung, daß beim Erwachsenen ca. 5 Liter Blut in Herzschlagportionen von etwa 70 ml umgepumpt werden müssen; die hierzu nötigen 70 Pumpaktionen würden bei einer Herzfrequenz von 70 pro Minute also etwa 1 Minute benötigen. Im Kreislauf sind diese Verhältnisse natürlich kompliziert durch kapazitive Gefäße und Parallelschlüsse, wie sie die Pfortadersysteme (z.B. Leber, Hypophyse) oder arteriovenöse Anastomosen darstellen. Die aus der Pharmakodynamik bekannten Kreislaufzeiten betragen etwa Arm-Ohr-Zeit: 8-12 sec, Lunge-Ohr-Zeit: 3-5 sec. (jeweils Erscheinungzeit).

Ganz wesentliche Bedeutung hat hierbei die Möglichkeit, gefäßregulativ regional unterschiedliche Durchblutungen einzustellen, wobei sowohl ganze Organe (z.B. Gehirn, Niere) aber auch Gewebeabschnitte betroffen sein können.

Auf der Gewebeseite laufen die Vorgänge sinngemäß etwa in umgekehrter Reihenfolge wie in der Lunge ab. Treibende Kraft für den Transport ist der Partialdruck, wobei das Hämoglobin mit seiner 70mal höheren Transportkapazität als Speicher dient. Der Vorgang selbst ist eine passive Diffusion, wobei auch im Erythrozyten zunächst eine erleichterte Diffusion zu berücksichtigen ist (s.oben).
Da die Durchblutung - z.B. über die Gefäßweite - regionalen Steuerungsprozessen unterliegt, ist bei Aussagen über bestimmte Organe bzw. Kreislaufabschnitte immer zu bedenken, ob die gemessenen Parameter für den zur Beurteilung anstehenden Abschnitt aussagekräftig sind. Die Durchblutung in bestimmten Regionen kann durchaus erhebliche Abweichungen von der übrigen Durchblutung zeigen.
Die Membranverhältnisse können in den einzelnen Organen unterschiedlich sein; Ob dem aber für die CO-Diffusion eine wesentliche Bedeutung zukommt, ist zwar denkbar, aber fraglich und aus der Literatur zumindest für kleine Moleküle nicht bekannt.

Im Gewebe selbst ist eine Diffusion zu den Mitochondrien erforderlich, da diese die Träger der Atmungskette sind.
Intrazellulär finden sich bereits normalerweise sehr niedrige Partialdrucke in einem Bereich um etwa 5 mmHg (74, 343). In diesen Bereichen kann der Transport wesentlich durch erleichterte Diffusion beeinflußt werden (s.oben). In Geweben mit einem hohen Gehalt an Myoglobin wie z.B. gerade dem Herzmuskel wird dies besonders ausgeprägt sein, da die Höhe des Flusses durch erleichterte Diffusion direkt proportional zur Myoglobin- bzw. Hämoglobinkonzentration ist. Der gesamte Sauerstoff- bzw. CO-Fluß durch die Zelle zum "Zielort" ergäbe sich also aus dem Anteil durch passive Diffusion plus dem Anteil durch erleichterte Diffusion.

Eine Formel hierzu hat Wyman 1966 angegeben (331,S.2)

$$\text{Formel:} \quad F = DO_2 * \frac{\text{Delta C}}{\text{Delta X}} + DHb * m * CHb * \frac{\text{Delta S}}{\text{Delta X}}$$

F1 F2

Hierbei sind: **DO_2**:Diffusionskoeffizient des O_2 - **Delta C**:die O_2-Konzentrationsdifferenz zwischen den Rändern der Schicht - **Delta X**:der Diffusionsweg des O_2 und des Hb - **DHb**:der Diffusionskoeffizient des Hb - **m**:die Anzahl der O_2-bindenden Stellen im Hb - **CHb**:die Konzentration des Hb - **Delta S**:die HbO_2-Sättigungsdifferenz zwischen den Rändern der Hb-Schicht. **F1**: ist der O_2-Fluss des physikalisch gelösten O_2 - **F2**:der Anteil durch erleichterte Diffusion.

Für die Funktion des Myoglobin ist weiter zu beachten, daß die Dissoziationskurve einen bei niedrigem Partialdruck sehr steilen Anstieg auf fast volle Sättigung zeigt, während die Dissoziationskurve des Hämoglobin bereits niedrig und flach verläuft. Überlagert man die beiden Kurven, so zeigt sich deutlich, daß das Myoglobin noch fast vollständig mit Sauerstoff beladen ist, während das Hämoglobin schon den größten Teil an Sauerstoff abgegeben hat; in sehr niedrigen Druckbereichen, wie sie z.B. in der Umgebung der Mitochondrien zu erwarten sind, könnte dann das Myoglobin seinen noch sehr großen Sauerstoffvorrat abgeben.

Es erscheint unter diesen Umständen kaum zweifelhaft, daß das Myoglobin eine ganz wesentliche Transportfunktion innerhalb der Zelle besitzt. Während das Hämoglobin also quasi das intravasale Transportmolekül mit besonders hoher Speicherkapazität ist, tritt innerhalb der Zelle das Myoglobin an seine Stelle mit besonderer Ausrichtung auf Sauerstoffabgabe bei sehr niedrigen Partialdrucken.

An das Myoglobin werden bei einer CO-Affinität von 20 (12) bis 50 (234) etwa 15 (234) - 20 % (12) des aufgenommenen CO gebunden (vergl. Abb.3). Jedes Hämoglobinmolekül kann 4 Moleküle CO binden, also die 4-fache Menge gegenüber dem Myoglobinmolekül. Bei einem Gesamtgehalt von ca. 15 g/l Hämoglobin ergibt sich eine totale Bindungskapazität für CO von ca. 1 Liter CO am Hämoglobin. Am Myoglobin werden ca. 20 % des CO gebunden,

also ca. 200 ml; nach Antweiler (12) enthält Mb ca. 10 % des Gesamt-Hämbestandes und würde demnach ca. 100 ml binden können. Nach einer Angabe bei Lochner (203) kann das Mb entsprechend seinem Molekulargewicht 1,27 g O_2 und entsprechend auch CO binden, gegenüber dem Hb mit 1,34 g O_2 oder CO. Für die Beurteilung wichtig ist außerdem die für O_2 6fach höhere Affinität des Mb.

In der Zelle selbst nähert sich der Sauerstoff bzw. das CO nun der Endstrecke im Stoffwechsel, der in den Mitochondrien lokalisierten Atmungskette. Über den O_2-Partialdruck in der Umgebung und im Inneren der Mitochondrien gibt es bisher keine Messungen.
Die Fermente der Atmungskette sind Hämproteide, die offenbar in einer bestimmten, funktional bedeutsamen Architektur an der inneren Mitochondrienmembran fixiert sind. Wenn auch eine direkte Bindung des CO zumindest an die Zytochromoxidase möglich ist, so ist doch die Affinität im Vergleich zum Hämoglobin erheblich geringer und beträgt nur noch 7 (234); Antweiler gibt die Bindungsfähigkeit ca. 2000fach geringer als für Hb an (12). Weiter muß berücksichtigt werden, für welchen Zeitanteil diese Fermentsysteme unter physiologischen Bedingungen in einem Zustand vorliegen, der eine CO-Bindung erlaubt. Der "Eingang" der Fermentkette ist nicht durch CO hemmbar (258, 305).
Es ist auch in neuerer Zeit wieder behauptet worden (129, 340a), daß in dieser CO-Bindung an die Zytochrome der eigentliche Schädigungsmechanismus des CO liege und die CO-Bindung am Hämoglobin für die Toxizität eine sehr untergeordnete Bedeutung habe. Diese Ansicht, die unter anderem auf die Versuche von Goldbaum an Hunden (129) zurückgeht, vergleicht die Wirkung einer etwa 50 %igen Anämie, einer 50 %igen COHb-Sättigung durch Transfusion CO beladenen Blutes mit einer 50 %igen COHb-Sättigung durch Angiftung über die Lunge mit einer CO-Konzentration von 13 Vol.%. Die Versuchstiere in den ersten beiden Gruppen überlebten alle, während in der letzten Gruppe bei Angiftung über die Lunge alle Tiere starben. Hieraus wurde geschlossen, daß der Bindung an das Hämoglobin nur eine untergeordnete Bedeutung zukommen könne, da ja die COHb-transfundierten Tiere alle überlebt hätten.
Diese Expositionen lassen sich aber nicht so einfach miteinander

vergleichen. Unter Berücksichtigung der Versuchsbedingungen (kurzfristige Exposition mit sehr hoher CO Konzentration) können insbesondere 3 wesentliche Unterschiede zu einer Fehleinschätzung führen.

1. Eine Anämie von 50 % Hb bedeutet, daß die Hälfte der Erythrozyten fehlt und der Rest vollständig funktionsfähig erhalten bleibt. Die Sauerstoffdissoziationskurve wird für diesen Rest nicht verändert; über den Zellverlust kommt es im Rahmen einer daraus resultierenden Hämodilution zu Verbesserungen der Fließeigenschaft, insbesondere der Mikrozirkulation.
Dieser Zustand läßt sich tatsächlich noch am ehesten mit dem Transfusionsversuch vergleichen, bei dem die Erythrozyten durch die CO-Sättigung funktionell ausgeschaltet sind, sich aber noch im Blut befinden, sodaß eine Hämodilution nicht auftritt. Man kann daher aus diesem Vergleich letztlich nur schließen, daß unter Umgehung der physiologischen Giftungsverhältnisse eine COHb-Beladung erzeugt werden kann, die in der Wirkung letztlich nicht wesentlich von der einer gleichhohen Anämie abweicht. Darüber hinaus führt die CO-Vergiftung zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, wodurch die Sauerstoffversorgung der Gewebe zusätzlich beeinträchtigt wird.

2. Bei Verwendung sehr hoher CO-Konzentrationen sind durchaus Wirkungen vorstellbar, die über die Hb-Blockade hinausgehen bzw. die Tansportfunktion des Hb "überspringen"; wie aus den Mäuseversuchen von Haldane bekannt ist, läßt sich durch entsprechende Druckerhöhung der Anteil des physikalisch gelösten O_2 so weit erhöhen, daß die Gewebeversorgung hierüber auch ohne Hb sichergestellt werden kann und daher CO-Konzentrationen, die sonst tödlich wären unter solchen Bedingungen von seinen Versuchstieren überlebt werden konnten. Da CO etwa 10fach langsamer an Hb bindet als O_2 erscheint dieses Prinzip auch für CO in dem Sinne denkbar, daß bei entsprechend hohem Partialdruck trotz kurzzeitig noch ausreichend O_2-gesättigtem Hb bereits eine Gewebe-Hypoxie auftritt. Ob bei den Versuchen von Gold baum (128, 129) ein solcher Effekt aufgetreten sein kann, mag dahingestellt bleiben, da die nächste Möglichkeit wahrscheinlicher ist.

3. Bei sehr hoher Konzentration in der Einatemluft kommt es zu einer raschen Invasion und Verteilung im Gewebe. Bei venöser Blutabnahme werden dann zu niedrige Werte gefunden bzw. umgekehrt formuliert, wenn bei solchen Expositionsbedingungen auf venöser Seite eine z.B. 50 %ige COHb-Beladung gefunden wird, liegen die für die klinischen Erscheinungen wichtigen arteriellen Parameter wesentlich höher. Auf diese Frage wird in der Diskussion der Arbeit noch einmal einzugehen sein.

Um die Vorgänge innerhalb der Zelle bzw. innerhalb von Zellorganellen abschließend beurteilen zu können, fehlen uns heute noch wesentliche Voraussetzungen. Gerade der letzte Teil z.B. der Atmungskette, bei der die Elektronen auf den Sauerstoff übertragen werden und eine CO-Einwirkung diskutabel ist, bietet noch Unklarheiten. Der Sauerstoff benötigt letztlich 4 Elektronen; das letzte Zytochrom kann jedoch nur ein Elektron übertragen. Solange unklar ist, wie diese Vorgänge koordiniert werden, kann über Art und Ausmaß einer Beeinflußung durch CO keine abschließende Aussage gemacht werden.

Ähnliches gilt für CO-Wirkungen an anderen Hämproteiden, wie z.B. Peroxidase und Katalase. Dabei gibt es offensichtlich ganz erhebliche Unterschiede in der Affinität des CO; während diese in der Regel niedriger als beim Hämoglobin ist, beschreibt Pankow für eine Microperoxidase eine erheblich höhere Affinität (vergl. auch 1.1.1). Dabei ist außerdem zu bedenken, daß diese Enzyme zwar als prosthetische Gruppe Eisen enthalten, das zwischen zwei- und dreiwertiger Form wechselt und damit prinzipiell CO binden kann, daß sie aber andere Prozesse bewirken.
Für das tatsächliche Ausmaß einer Bindung ist auch noch die molekulare Umgebung der Bindungsstelle entscheidend.

Zusammenfassend kann man also sagen, das CO wirkt als kompetitiver Antagonist für Sauerstoff, unter anderem am Hämoglobin. Dieser Wirkung kommt wegen der überragenden Bedeutung des Hämoglobins für den Sauerstofftransport die Hauptbedeutung zu. Bei der Beurteilung ist zu berücksichtigen, daß sowohl bei der Sauerstoff- als auch bei der CO-Bindung an das komplexe Hämoglobinmolekül sterische Wirkungen auf-

treten, die sich letztlich in einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve und damit Verschlechterung der Sauerstoffsituation äußern, d.h. insbesondere die Sauerstofffreisetzung an das Gewebe verschlechtern. Insgesamt werden etwa 80 % des CO an Hämoglobin gebunden.
Der physikalisch gelöste Anteil des CO entspricht dem Partialdruck. Unter bestimmten Partialdruckverhältnissen kann diesem Anteil eine Bedeutung zukommen.

Die Verhältnisse zwischen gebundenem und physikalisch gelöstem Sauerstoff bzw. CO lassen sich mit dem Massenwirkungsgesetz beschreiben.

Die Diffusionsvorgänge sind nach heutigem Kenntnisstand passiv und in erster Linie von der jeweiligen Diffusionskapazität und dem Partialdruck abhängig.

Im Gewebe selbst erfolgt der Transport von Sauerstoff und CO wieder durch Diffusion. Hierbei ist besonders in myoglobinhaltigen Geweben der Anteil an erleichterter Diffusion zu berücksichtigen.
Das Myoglobin kann auf Grund seiner Dissoziationseigenschaften und seiner Lokalisierung als intrazelluläres Transport- und Speichermedium für Sauerstoff angesehen werden. Die Gesamtmenge im Körper beträgt nur ein zwanzigstel der von Hämoglobin; die Verteilung ist jedoch nicht gleichmäßig sondern ist auf das Muskelgewebe konzentriert. Die Bindungskinetik ist bei Myoglobin als monomerem Molekül einfacher, d.h. die Dissoziationskurve hyperbolisch; die Affinität zum CO beträgt etwa 50 und ist damit wesentlich geringer als die von Hämoglobin. An Myoglobin werden 20 % des CO gebunden. Der kompetitive Antagonismus ist hier also auch wirksam.

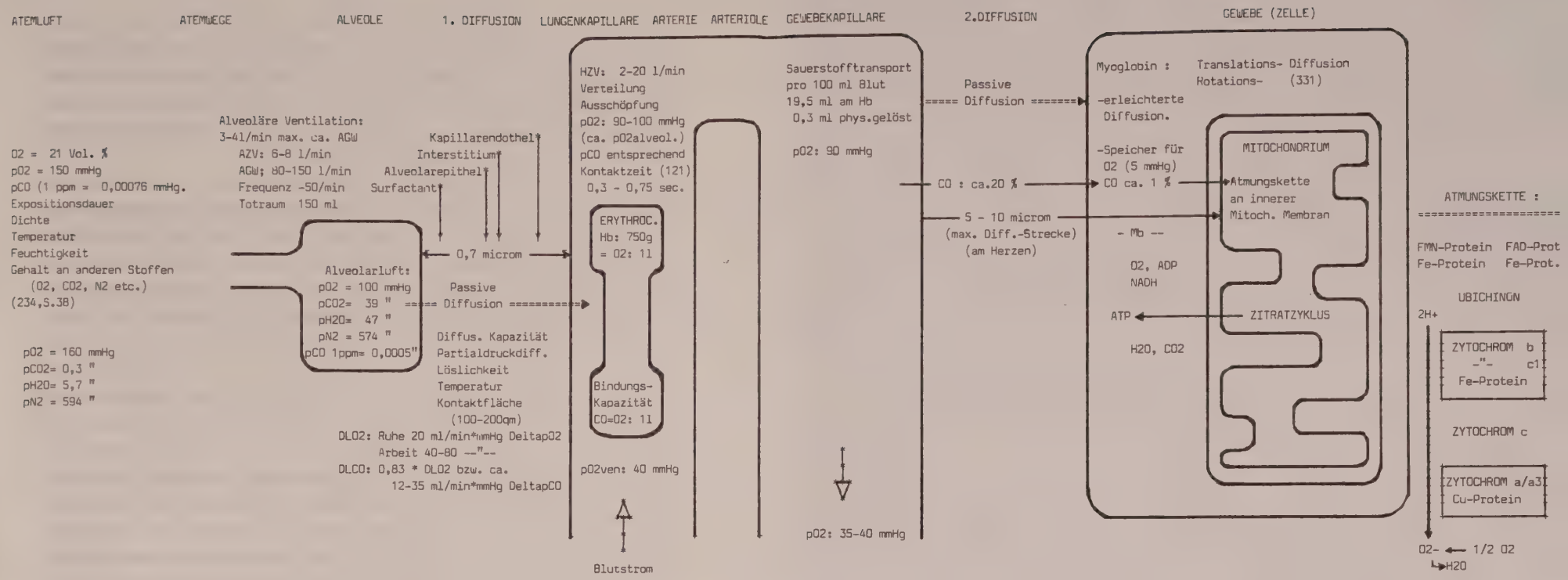
Die Sauerstoffutilisation selbst im Bereich der Atmungskette ist ebenfalls kompetitiv beeinflußbar, wobei allerdings die komplexe Architektur der Atmungskette berücksichtigt werden muß. Gebunden wird in diesem Bereich etwa 1 % des CO.

Daneben sind auch CO-Wirkungen vorstellbar und beschrieben an Enzymsystemen, die nicht direkt Sauerstoff transportieren, z.B. Zytochrom

P450, Katalase, Peroxidase. Welche Bedeutung diesen Beeinflussungen zukommt und ob möglicherweise noch andere beeinflußbare Enzymsysteme existieren bedarf noch weiterer Klärung; über das Zytochrom P 450 sind Einflüsse auf eine Vielzahl von Entgiftungsprozessen denkbar.
Die klinischen Beobachtungen der Vergiftung und epidemilogischen Untersuchungen geben jedoch keinen Hinweis, daß hier wesentliche Effekte erwartet werden können. Vielmehr ist festzustellen, daß die bis heute bekannten Auswirkungen einer CO-Vergiftung denen eines Sauerstoffmangels entsprechen, wenn bei Vergleichen mit Sauerstoffmangelanämie oder Ähnlichem die obengeannten Besonderheiten der CO-Einwirkung berücksichtigt werden.

CO ist also insgesamt ein kompetitiver Sauerstoffantagonist, der hauptsächlich den Sauerstofftransport zum und im Gewebe sowie in geringem Umfange auch die Utilisation in der Atmungskette hemmt.
Bindung an weitere Enzymsysteme kommen vor, sind in ihrer Bedeutung aber noch nicht endgültig geklärt.

In der folgenden Abbildung 3 soll der Weg des Sauerstoffs und Kohlenmonoxids von der Umgebungsluft bis zur Atmungskette im Mitochondrium mit wichtigen Daten und Fakten schematisch verfolgt werden. Es wird so deutlich, daß eine größere Zahl von zum Teil komplexen physikalischen und chemischen Vorgängen ablaufen, bis CO und O_2 zur Atmungskette gelangen.



pO2 (mmHg)	160	100	95	pO2 (mmHg)	95 art.→	50 venös	40 - 1
pCO2 "	0,3	39	41	pCO2 "	41	45	45
pH2O "	5,7	47	47	pH2O "	47	47	47
pN2 "	594	574	574	pN2 "	574	574	574
pCO bei 2000 ppm = 1,5 mmHg	⇒	1	0,95	pCO	0,95	0,5	0,4 - 0,01

CO-Speicher : (Lit. 225,S.8-38) Hb: 8 ml (80 %) Mb: 1,5 ml (20 %) ANDERE: 0,5 ml (1 %)
(normales, endogenes CO)
Produktion: (Katabolismus) 0,3 ml/h 0,1 ml/Std.
(Metabolismus zu CO2 0,2 %/h)

Affinität (M) zum CO: Hb: 240 Mb: 50 (234) Cytochrome: 9 (335)

ABB. 3 PATHOPHYSIOLOGIE / WIRKUNG DES CO

1.2.6. Diagnose der CO-Vergiftung

Die Diagnose einer CO-Vergiftung kann erhebliche Probleme aufwerfen, wenn Hinweise fehlen, denn es bestehen keine spezifischen Vergiftungszeichen oder Symptome infolge der vielfältigen individuellen Ausprägungsmöglichkeiten der CO-induzierten Hypoxie.
Die kirschrote (johannisbeerrote, eosinfarbene (253)) Verfärbung von Haut (Leichenflecke), Muskulatur und Blutes wird bei der Leiche oder beim Bewußtlosen als regelmäßig angegeben (253, 56, 223) darf jedoch nicht in jedem Fall erwartet werden (253) und muß gegen hellrote Totenflecke abgegrenzt werden, die durch Kälte oder Oxidation an der feuchten Haut hervorgerufen werden können (253) sobald die Außentemperatur unter 10-15 Grad Celsius liegt (223).
Auch bei Blausäure- und Benzol-Vergiftung soll sich eine hellrote Verfärbung finden, sodaß zur Diagnosesicherung die COHb-Bestimmung gefordert wird (337,S.154).

Aus dem klinischen Bereich wird diese Verfärbung für die akute, schwere Vergiftung als typisch angegeben während sie bei der subakuten Vergiftung meist fehlen soll (222, 65).
Zahlenangaben finden sich bei Zorn aus französischen Untersuchungen (344, 348). Danach wurde bei 5000 CO-Vergiftungen aus dem Bereich mehrerer Gaswerke eine normale Gesichtsfarbe in 42 %, eine blaßfahle in 40 % und eine zyanotische in 18 % festgestellt. Eine andere Quelle gibt immerhin eine kirschrote Farbe bei 20 % der schweren CO-Vergiftungen an, während 40 % eine blaßfahle und weitere 40 % eine zyanotische Färbung zeigten.

Zusammenfassend muß man daher sagen, daß die sooft als typisch angegebene kirschrote Haut- und Blutverfärbung also keineswegs pathognomonisch ist. An der Tatsache der Verfärbung ist nicht zu zweifeln, schließlich hat diese Beobachtung ja zur Aufdeckung des Wirkungsmechanismusses geführt. In der Praxis spielt sie aber wohl in erster Linie für den Pathologen - unter Beachtung der Täuschungsmöglichkeiten - eine wesentliche Rolle, während man für den Kliniker sagen muß, daß die rote Verfärbung im Falle ihres Vorhandenseins zwar als Hinweis auf eine Kohlenmonoxidvergiftung gewertet werden sollte, daß aber der Kohlen-

monoxidvergiftete typischerweise eben nicht kirschrot verfärbt ist sondern eine normale oder sogar zyanotische Hautfarbe hat je nach Kreislaufsituation und eventuell vorhandener Azidose oder Alkalose. Auch die übrigen Symptome und Krankheitszeichen sind keineswegs charakteristischer.

Aus den vielfältigen Schilderungen in der Literatur hat sich eine tabellarische Darstellung ergeben, die auf Henderson und Haggard zurückgeht (245) und in der Literatur so weit verbreitet ist, daß sie wohl als allgemein anerkannt gelten darf. (Tab. 2,S.47).
Die Symptome überschneiden sich dabei natürlich je nach Expositionsdauer und Sauerstoffmangeltoleranz des Patienten; dies berücksichtigt die folgende Darstellung: (Abb.4,S.47)

Noch uncharakteristischer ist der Befundkomplex bei der chronischen Vergiftung,bei der über Adynamie, Schmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, abnorme Reizbarkeit, Gedächnisschwäche und -lücken, vasomotorische Störungen, Zittern, Dyspnoe, Präkordialschmerz, Verdauungsstörung, Gewichtsverlust, Harndrang, Impotenz, Durst, Hyperhidrosis, Alkoholintoleranz, Polyneuritis und Fieber geklagt wird (343 S.11).
Die Diagnose läßt sich anhand der Symptome also bestenfalls vermuten und bedarf zur Sicherung weiterer Nachweise, insbesondere wenn die grundsätzlich mögliche Anerkennbarkeit als Berufskrankheit entschieden werden soll.

Eine zweifelsfreie Sicherung der Diagnose ist im Grunde nur möglich durch den Nachweis des CO z.B. in Form von COHb. Da eine Korrelation zwischen COHb-Wert und alveolärem CO-Gehalt besteht, und die Zusammensetzung der endexspiratorischen Atemluft der der alveolären Luft etwa entspricht, kann aus Messung des CO-Gehaltes der endexspiratorischen Atemluft, z.B. mit einem Draeger Prüfröhrchen, auf den COHb-Gehalt des Blutes geschlossen werden. (345, 348).
Hierbei muß vor allem bei Bewußtlosen natürlich daran gedacht werden, daß nach erfolgter Exposition das CO teilweise wieder abgeatmet sein kann und die durch die Hypoxie erfolgten Schäden einen schwereren Grad zeigen, als die gemessenen COHb-Werte erwarten lassen, insbesondere wenn vor der Untersuchung Sauerstoffbeatmung durchgeführt wurde.

Hieraus erklärt sich, daß bei vielen Untersuchungen in Kliniken keine direkte, einfache Dosis-Wirkungs Beziehung gefunden wurde. Hier sind Rückrechnungen auf die aktuell schädigende CO-Konzentration und Berücksichtigung individueller Unterschiede (s.o.) nötig.

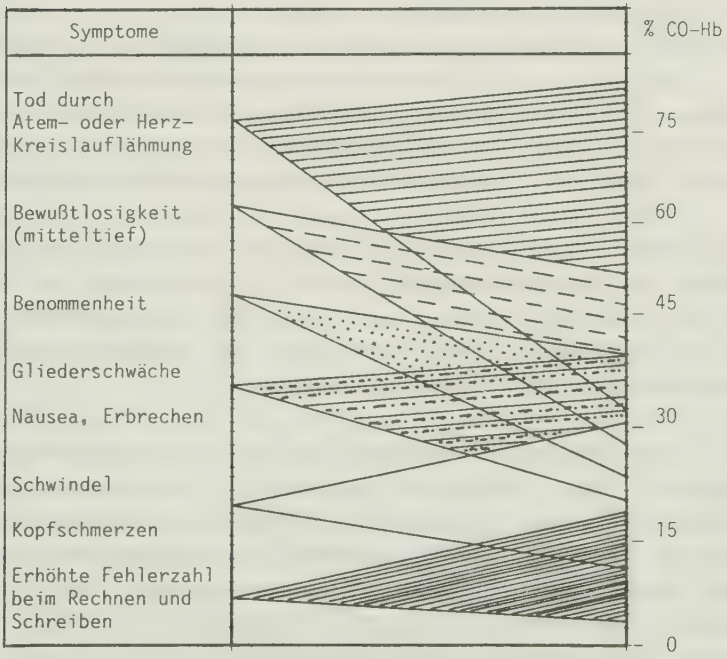
Die Differentialdiagnose kann daher außerordentlich schwierig sein und eine Abgrenzung gegen eine Vielzahl von Vergiftungen, Stoffwechselstörungen etc. erfordern.
Für die mannigfaltigen Analysenmethoden des CO im Blut und Luft sei auf Abschnitt 1.2.8. verwiesen.

Tabelle 2 und Abbildung 4 sind auf der folgenden Seite dargestellt.

TABELLE 2 (COHb und Symptome)

COHb (%)	Symptome
10	keine wahrnehmbare Wirkung außer Kurzatmigkeit bei stärkerer Muskelanstrengung
20	keine wahrnehmbare Wirkung außer Kurzatmigkeit schon bei mäßiger Anstrengung, gelegentlich leichter Kopfschmerz
30	Kopfschmerz, Reizbarkeit, Ermüdbarkeit, Urteilskraft getrübt
40-50	Kopfschmerz, Verwirrung bei Anstrengungen, Kollaps und Ohnmacht
60-70	Bewußtlosigkeit bei langer Einwirkung, Atemstillstand
80	rasch tödlich
über 80	sofort tödlich

ABBILDUNG 4 (COHb und individuelle Symptomatik)



Individuelle Streubreite unterschiedlicher CO-Empfindlichkeit
Quelle: (348)

1.2.7. Behandlung der CO-Vergiftung

Die Behandlung der Kohlenmonoxidvergiftung hat sich nach der Hauptwirkung, der Gewebshypoxie, unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalles zu richten.

Neben sofortiger Unterbrechung der Exposition (z.B. durch Entfernung des Vergifteten aus der CO-haltigen Atmosphäre, wobei natürlich der Selbstschutz beachtet werden muß) sollte unter Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen nach den allgemeinen Regeln der Reanimation versucht werden, die Vergiftungsfolgen schnellstmöglichst zu beseitigen.
Als therapeutisches Ziel ergibt sich also unter Vermeidung von Maßnahmen, die den Sauerstoffverbrauch erhöhen könnten, die Sauerstoffversorgung des Gewebes wiederherzustellen bzw. zu verbessern.

Aus unseren Kenntnissen bzw. Vorstellungen vom Wirkungsmechanismus der CO-Vergiftung ergeben sich verschiedene Ansatzpunkte für eine Therapie, die praktisch alle mehr oder weniger erfolgreich eingesetzt wurden; daneben ergeben sich aus den Sekundärfolgen Behandlungsmöglichkeiten bzw. -notwendigkeiten, die aber nicht spezifisch für die CO-Vergiftung sind und daher hier nicht weiter erwähnt werden (Acidoseausgleich etc).

Erster Behandlungsschritt ist die sofortige Unterbrechung der Giftaufnahme in den Körper durch Ausschaltung der Giftquelle oder Entfernung aus der gifthaltigen Umgebung; dies wurde schon sehr früh erkannt und bereits rein empirisch bei der Behandlung der Kohlendunstvergiftung berücksichtigt (vergleiche Tabelle 1,S.6-9).

Die Sauerstoffverdrängung am Hämoglobin brachte zwei Behandlungsmöglichkeiten, die beide schon nach kurzer Zeit, allerdings mit unterschiedlichem Erfolg, versucht wurden. Der Ersatz des funktionsuntüchtigen Hämoglobins, also der Blutaustausch, wurde beim Menschen erstmals 1864 an der Charite in Berlin durchgeführt (vergleiche Tabelle 1), nachdem Kühne 1864 über erfolgreiche Tierversuche berichtet hatte. (120). Dieser und zwei weitere Versuche waren erfolglos, woran wohl hauptsächlich die mangelhafte Transfusionstechnik (Blutgruppenunverträglichkeiten) Schuld war. Prinzipiell ist diese Methode natürlich -

vom Transfusionsrisiko einmal abgesehen - anwendbar und erfolgversprechend. So wurde erst kürzlich wieder über die erfolgreiche Behandlung einer schweren CO-Vergiftung auf diesem Wege berichtet (196).
Da das CO den Sauerstoff am Hämoglobin kompetitiv verdrängt, wird es nach Beendigung der Exposition durch Umkehrung der Reaktion auch wieder abgegeben. Diese Ausscheidung verläuft normalerweise mit einer Halbwertzeit von etwa 3-4 Std. Durch Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes in der Atemluft läßt sich diese Reaktion erheblich beschleunigen. Angaben über die Halbwert zeit bei Überdruckbeatmung zeigen gegenüber der Sauerstoffbeatmung eine erhebliche Beschleunigung bis zu einer Halbwertzeit von 5-10 Min. (234,S.53). Wegen dieser Wirkung und der leichten Verfügbarkeit und Anwendung ist die Sauerstoffatmung/ -beatmung erstes und wichtigstes Behandlungsprinzip bei der CO-Vergiftung.

Hierbei tritt auch schon eine weitere O_2-verbessernde Situation auf, nämlich die Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffgehaltes im Blut durch die Erhöhung des Partialdruckes.
Theoretisch ist es möglich, die Sauerstoffversorgung des Gewebes unter Umgehung der Transportfunktion des Hämoglobins durch Erhöhung des physikalisch gelösten Sauerstoffes sicherzustellen. Nachdem Haldane durch seine Experimente mit Mäusen festgestellt hatte, daß diese in einer Umgebung aus einer Atmosphäre Kohlenmonoxid und zwei Atmosphären Sauerstoff überleben können (vergl. 319) mußten Therapieversuche mit diesem Prinzip folgen.
Theoretisch erscheint es als Mittel der ersten Wahl; in der Praxis gibt es jedoch einige Beschränkungen und wegen des enormen apparativen und personellen Aufwandes ist es an einige Zentren gebunden. Bei Zirkulationsstörungen, z.B. einem Gehirnödem oder anderen Störungen der Mikrozirkulation hätte diese Maßnahme ohnehin keinen Erfolg. Im Rahmen der Erstversorgung spielt sie daher insgesamt keine wesentliche Rolle. Im Hinblick auf die Ausscheidungsgeschwindigkeit stellt sie in jedem Falle aber die optimale Behandlung dar und man kann davon ausgehen, daß über den physikalisch gelösten Sauerstoff die O_2-Versorgung von durchblutetem Gewebe noch wesentlich früher wieder hergestellt wird.

Ein möglicherweise weiterer Angriffspunkt ist die Atmungskette mit ihren eisenhaltigen Hämoproteiden. Das hier eine Bindung erfolgt, ist heute eigentlich nicht mehr strittig; das Ausmaß einer solche Bindung wird mit ca. 1-2 % des CO angegeben (1.2.5.,Abb.3). Nicht ganz geklärt ist, welche Bedeutung ihr unter physiologischen Umständen zukommt.
Neben den positiven Berichten vor allem von Stelter (343,S.46) wird das Behandlungsprinzip auch in Frage gestellt. Pankow (234, S.129) berichtet, daß Cytochrom C im Tierexperiment die CO-Elimination nicht beschleunige (Stein) aber eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bewirke (Kappeler, Dutkiewecz). Die Literatur zu diesem Thema ist durchweg älter; eine einzige Arbeit hierzu stammt aus dem Jahre 1972 im Rahmen eines Fallberichtes, die übrigen 14 Arbeiten stammen aus den Jahren 1948-66.
Neben einer Induktion von Cytochromen soll die Sauerstoffversorgung verbessert werden. Da die Atmungsketten-Enzyme an der inneren Mitochondrienwand fixiert sind und die Membranen nicht frei permeabel sind, ist unklar, wie das verabreichte Cytochrom in diesen Bereich gelangen soll und was es außerhalb dieses Bereiches bewirken kann. Die Funktion ist ja wesentlich an die "Architektur" dieser Moleküle gebunden; im Modell ist der Sauerstoffverbrauch der einzelnen Bestandteile Cytochrom C, Serin, Cytochromoxidase relativ gering und erst zusammen ergibt sich eine ganz deutliche Zunahme des O_2-Verbrauches.(258). Das Cytochrom C selbst ist durch CO und Cyanid offenbar nicht hemmbar, sondern der Cytochromoxidasekomplex (305).

Da die Abgabe von CO auch von der Ventilation abhängt, erscheint es sinnvoll, diesen Vorgang durch eine Hyperventilation zu fördern. Das wichtigste Prinzip hierbei ist wohl die Anregung durch CO_2 unter gleichzeitiger Sauerstoffgabe. Neben Carbogen, das wohl am häufigsten verwendet wird (95 Vol. % O_2 + 5 Vol. % CO_2) werden Konzentrationen von 2-7 Vol. % CO_2 verwendet. Insbesondere bei höheren Konzentrationen wird vor der Gefahr der Azidoseverstärkung gewarnt. Insgesamt ist hierbei natürlich zu berücksichtigen, daß eine Vergrößerung der aktiven Ventilation mit einer Erhöhung der Atemarbeit einhergeht und damit den Sauerstoffverbrauch steigert. Nach Untersuchungen von Malorny erbrachte der Zusatz von 5 % CO_2 mit 61,1 % O_2 die größte Beschleunigung der prozentualen CO-Abatmung gegenüber 43,3 % bei 100 % O_2 und 28,3 % bei

2 % CO2 (64,S.11). Eingeführt wurde dieses Prinzip 1920 durch Henderson und Haggard, die Carbogen verwendeten. Die erreichte größere CO-Ausscheidung ist dabei von der Ventilation abhängig und läßt sich genausogut durch absichtliche Hyperventilation bei 100 %iger Sauerstoffatmung erreichen (337,S.155). Solche Effekte allein bestimmen natürlich nicht den Wert einer Behandlung; die Überlebensrate bei Hunden fand sich bei reiner Sauerstoffatmung oder 93 Vol. % O_2 mit Zusatz von 7 Vol. % CO_2 nicht unterschiedlich.
Insgesamt ist die Wirksamkeit des Prinzips Hyperventilation sicherlich unstrittig; insbesondere wenn bei kontrollierter Beatmung dieser Effekt ohne wesentliche Erhöhung der Atemarbeit erreicht wird. Dem gegenüber ist die Wirkung bei aktiver Hyperventilation durch die vergrößerte Atemarbeit geschmälert und bei Carobogen noch zusätzlich hierzu durch die Azidoseverstärkung eingeschränkt.
Andere Atemanaleptika wie z.B. Micoren müssen grundsätzlich gleich beurteilt werden; hier wird neben der bekannten Erhöhung der Krampfneigung vor allem auch vor einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Gehirns gewarnt (234,S.129).

Neben diesen Methoden erscheint auch der Versuch sinnvoll, den Sauerstoffverbrauch zu senken. Ein vor allem aus der Herzchirurgie bekanntes Prinzip ist die Hypothermie.
Der erniedrigte Sauerstoffbedarf und die Erhöhung der Sauerstofflöslichkeit werden jedoch erkauft mit einer Erhöhung der relativen Affinitätskonstante für das CO und einer Ausscheidungsverzögerung. Bei Versuchen mit Hunden war die Ausscheidung bei Hypothermie (25 Grad C. und 100 Vol. % Sauerstoff) gegenüber 100 Vol. % Sauerstoff mehr als verdoppelt und gegenüber Sauerstoffüberdruck (203 kPa) verfünffacht. Während bei Sauerstoffüberdruck 7 von 12 Tieren überlebten, starben alle Versuchtiere bei der Hypothermie. (234,S.53 und 128). Diese Methode wäre also in Erwägung zu ziehen, wenn bei einer Hirnödemsymptomatik durch die Zirkulationseinschränkung die anderen Maßnahmen keine Wirkung versprechen.

Eine Reihe von verschiedenen Mitteln wurde ebenfalls versucht und sei hier nur aufgezählt:

Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erbrachten bei extrakorporaler

Blutbestrahlung eine deutliche Senkung der Mortalität, klinisch bei Ganztierbestrahlung jedoch keine Unterschiede in der Mortalitätsrate (234,S.129). Methylenblau erscheint nicht gerechtfertigt und muß wegen seiner Methämoglobinbildung sogar als Synergist betrachtet werden.

Günstige Wirkungen ohne eindeutige Beweise wurden angegeben für Pervitin, Persantin, Magnesium, Thiosulfat, Eisen- und Kobaltpräparate, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure und Adrenocortikotropes Hormon (234,S.129)

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das wirksamste Behandlungsmittel die Hyperbare Sauerstofftherapie ist. In der ersten Hilfe und im Hinblick auf die allgemeine Anwendbarkeit ist die reine Sauerstoffbeatmung hervorzuheben. Bei Versagen dieser Methoden kann ein Versuch mit Hypothermie angezeigt sein, insbesondere wenn eine schwere Stammhirnsymptomatik auf ein Hirnödem hindeutet.

Die übrigen Medikamente müssen als Adjuvans eingestuft werden und sollten wegen der möglichen schädlichen Wirkung nur nach strenger Prüfung der Indikation verwendet werden.

1.2.8. Hygienische Grenzwerte

Die Festlegung von Grenzwerten erfordert grundsätzliche Definitionen. Es muß geklärt werden, ob nur Personen oder auch Tiere, Pflanzen und Artenvielfalt geschützt werden sollen. Für CO scheinen der Mensch bzw. das Säugetier besonders empfindlich zu sein, aber auch bei Pflanzen treten Schadwirkungen bereits bei geringen Expositionen auf; die Stickstoffixierung im roten Klee wird offenbar durch 116 mg CO/cbm Luft gehemmt. CO geht reversible Verbindungen ein mit : Chlorophyll, Leghämoglobin, Cytochromoxidase in Pflanzenmitochondrien, Cytochrom P-450 und Wasserstoffperoxid-reduzierbarem Hämoprotein in Mikrosomen (234,S.175). (In seiner 300 Seiten langen Toxikologie des CO widmet Pankow diesem Thema - Pflanzen - eine halbe Seite; offenbar gibt es hierzu kaum Untersuchungen.)

Ferner ist bei Grenzwertangabe zu klären, ob jeweils nur Gesunde oder

auch Kranke, Alte, Schwache, Kinder oder Schwangere oder sonst irgendwie besonders empfindliche Individuen berücksichtigt werden sollen.
Der Spielraum kann sonst beim Menschen von völlig unempfindlich (weil z.B. ein zur Giftung notwendiges Enzym fehlt) bis hin zu hochsensibel bereits für Spuren (beim Allergiker) reichen.
Beim CO ist dies weniger bedeutsam, da Allergien oder zur Giftung notwendige Enzyme keine Rolle spielen. In Betracht zu ziehen ist aber die unterschiedliche Reaktion verschiedener Hb-Sorten; bekannt ist z.B. die größere "Empfindlichkeit" fetalen Hb´s gegenüber mütterlichem Hb.
Eine weitere Eingrenzung muß vorgenommen werden im Hinblick auf die Einwirkungsfolge. Hier reicht der Spielraum von tödlicher Vergiftung bis zu "Laboreffekten" , die in Abhängigkeit von der Untersuchungsempfindlichkeit gerade noch gemessen werden können.

Selbst wenn man scheinbar klar vorgibt, es sollen nur krankmachende Wirkungen berücksichtigt werden und nicht auch schon Belästigungen, so ergibt sich doch von der Definierbarkeit dieser Begriffe und den Schwierigkeiten der Untersuchungspraxis ein Zuordnungsproblem, das auch im Rahmen vorgegebener Geltungskriterien letztlich willkürlich gelöst werden muß, wenn die Untersuchungen nicht tatsächlich eine Grenze ergeben, unterhalb derer überhaupt keine Wirkung auftritt.
Das würde bei der Dosis-Wirkungsbeziehung eine sogenannte Hokeyschläger-Kurve voraussetzen, d.h. erst nach einem flachen Verlauf ohne Wirkung darf die Kurve ansteigen, also eine zunehmende Wirkung auftreten.
So ist es nicht verwunderlich, daß national und international für die verschiedensten Zwecke und Bereiche eine Vielzahl von Grenzwerten festgelegt wurden, die sich auch bei entsprechender Definition nur bedingt vergleichen lassen, da unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe eingeflossen sein können (vergleiche 1.3.).
Diesen Werten gemeinsam ist, daß sie für ihre Zielgruppe unter den definierten Bedingungen ein bestimmtes Maß an Sicherheit bieten sollen, insgesamt jedoch ein Restrisiko für Einzelne nicht ausschließen können.

Besondere Bedeutung und entsprechend weite Verbreitung haben die Grenzwerte für das Arbeitsleben und für die Umweltluftbelastung.

Der in der BRD derzeitig gültige MAK-Wert (max. Arbeitskonzentration, bezogen auf 8 Stunden pro Tag bzw. 40 Stunden pro Woche) beträgt 30 ppm und entspricht dem amerikanischen Threshold Limit Value (TLV) von 35 ppm (NIOSH 1978) (Nach Kühn-Birett, 27.Erg. Lieferung 6/1985 ist in den USA der zeitgewichtete Grenzwert TLV/TWA 50 ppm bzw. 55 mg/cbm und der Spitzenwert TLV/STEL 400 ppm bzw. 440 mg/cbm und in den UdSSR PDK 17 ppm bzw. 20 mg/cbm.) Diese Durchschnittswerte werden ergänzt durch Spitzenbegrenzungen. In der BRD gilt für CO die Kategorie II,1, d.h. eine Überschreitung bis zum doppelten MAK-Wert (Mittelwert über 30 Minuten) ist 4mal pro Tag zulässig. In den USA gibt es Spitzenbegrenzungen die gar nicht überschritten werden dürfen als MAC-Wert (Maximal acceptable concentration) bzw. Ceiling-Wert von 200 ppm (NIOSH 1978).
Gemäß Definition gilt dies nur für gesunde erwachsene Personen.

Ein Maß für die zulässige Umweltbelastung gibt der MIK-Wert (max. Imissionskonzentration). Dieser Wert berücksichtigt, daß den angegebenen Konzentrationen z.B. auch Kinder, Alte, Schwangere sowie Kranke ohne zeitl. Begrenzung ausgesetzt sein können. Derzeit gelten folgende Mittelwerte: $MIK_{30\ Min.}$: 50 mg/m³, MIK (24 Std.): 10 mg/m³, MIK (1 Jahr): 10 mg/m³.
Die "Technische Anleitung Luft" (TA-Luft) gibt in der Fassung vom 27.02.1986 IW 1 mit 10 mg/m³ und IW 2 mit 30 mg/m³ an (183,Bd.III, VI-2, S.11, 6/86).
Die ausführliche Darstellung der Berechnungsvorschriften ist der TA-Luft sowie der entsprechenden Vorschrift des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI-Richtlinie 2310) zu entnehmen.
Diese Werte schwanken beim Langzeitwert zwischen 1 mg pro Kubikmeter (cbm) (CSSR, DDR, Jugoslawien, Bulgarien, UDSSR) und 22,9 mg / cbm (Japan) sowie beim Kurzzeitwert zwischen 3,0 mg / cbm (Osteuropäische Länder) bis 57,7 mg pro Kubikmeter (Argentinien) (63,S.302).

Sowohl in Arbeitsbereichen als auch im öffentlichen/privaten Leben wurden für spezielle Bedingungen Sonderwerte angegeben. Für Militär und Raumfahrt gibt es in den USA z.B. sogenannte EEL-Werte (Emergency exposure limit) die für gesunde junge Erwachsene gelten und bei normaler Aktivität in Notfällen eine Exposition mit 1500 ppm für 10

In Tiefgaragen bzw. Parkhäusern sind in der BRD 250 ppm als Höchstwert nach der Garagenverordnung unter der Annahme eines höchstens halbstündigen Aufenthaltes und der Auflage einer Warneinrichtung für Überschreitung dieses Wertes zulässig.

Die bisher aufgeführten Werte (MAK, MIK, MEK - maximale Emissionskonzentration -, TLV, MAC erfassen jeweils die Schadstoffkonzentration in der Umgebungsluft und berücksichtigen damit nicht die Schadstoffaufnahme in den Körper. Obwohl in der Regel eine brauchbare Korrelation zwischen der Umgebungsluftkonzentration und der Schadstoffkonzentration im Körper besteht, können selbst bei Annahme einer homogenen Schadstoffverteilung erhebliche Unterschiede bei der Aufnahme auftreten, z.B. durch Tätigkeit in Ruhe oder schwere körperliche Arbeit mit Erhöhung der Ventilation bei "Atemgiften".

Bosaeus hat 1957 die COHb-Werte in Ruhe und bei Belastung mit 300, 600 oder 900 m*kg/min der Belastung entsprechend im Verhältnis 1:2:2,5:3 gefunden (234,S.38). Dies bedeutet, daß unter Belastung in gleicher Zeit erheblich höhere COHb-Werte erreicht werden oder gleiche COHb-Werte in erheblich kürzerer Zeit. Es ist also sinnvoll und sogar notwendig, neben den Grenzwerten für die Exposition/Belastung auch einen Wert zu haben, der die Beanspruchung des Organismuses genauer wiedergibt, d.h. die Schadstoffaufnahme in den Körper mit berücksichtigt. Dies können praktisch nur Werte im biologischen Material sein. In der BRD wurde mit der biologischen Arbeitsstofftoleranz (BAT) ein solcher Wert eingeführt und für CO mit 5 % COHb festgelegt. Insbesondere im Hinblick auf Mehrfachexpositionen, wie sie z.B. bei der CO-Vergifung das Rauchen darstellt, ist diese Grenze wertvoll, da sie auch "von zuhause mitgebrachte" Werte erfasst.

Bei einer Exposition in MAK-Bereich wird z.B. ein Nichtraucher Werte bis etwa 5 % COHb entwickeln, während Raucher ohne weiteres bereits mit dieser Belastung in die Arbeitsplatzexposition gehen und dann durch die weitere Aufnahme schneller eine höhere und damit unzulässige Gesamtbelastung haben (keine "einfache" Addition). Umgekehrt wäre hieraus zu schliessen, daß Raucher mit Tätigkeiten, bei denen erfahrungsgemäß der BAT-Wert Rahmen "ausgeschöpft" wird, nicht ohne Bedenken betraut werden dürfen (vergl.1.2.3., Nichtraucher: 1,4 %, Raucher: 5,6 % COHb) oder bei solchen Tätigkeiten nicht Rauchen dürfen.

1.2.9. Meßmethoden / Anlayse

Die zu messenden CO-Konzentrationen liegen in einem sehr weiten Bereich, der im Immissionsbereich von Bruchteilen von ppm (Hintergrundkonzentration um 0,1 ppm, MIK-Wert um 10 ppm) über den MAK-Bereich um 30 ppm (Lit.: 300), über spezielle Grenzbereiche (Garagenverordnung 250 ppm) bis in den Emissionsbereich von 10000 ppm und mehr (z.B. Kfz-Abgase, vergl. auch 1.2.4.).
Die im Blut entstehenden Konzentrationen erfordern Messungen im Bereich von 0,1 bis 1 % COHb für die endogene CO-Produktion, Werte um 5 % COHb im BAT-Bereich sowie höhere Werte (20-80 %) bei Vergiftungen also z.B. für Klinik im weiteren Sinne und Gerichtsmedizin. Darüber hinaus sind für spezielle Fragen noch niedere Konzentrationsbereiche interessant.

Allgemeine Probleme : Störeinflüsse durch Querempfindlichkeit mit anderen Gasen, können auftreten; insbesondere bei Umgebungsluftmessungen durch die mögliche Vielfalt der Störeinflüsse, aber auch bei Blutbestimmungen z.B. bei Entwicklung von Fäulnisgasen kann dies eine Rolle spielen. Die Selektivität der Meßmethode muß also jeweils geprüft und z.B. durch Abtrennung von Störgasen berücksichtigt werden.
Methoden, die eine absolute Bestimmung des CO nicht ermöglichen, benötigen zur Eichung CO-Gasstandards. Diese werden vor allem volumetrisch z.B. durch Verdünnung mit Helium oder Stickstoff, aber auch gravimetrisch durch den Gewichtsverlust z.B. von Quecksilberoxid oder Oxidation zu CO_2, oder aber chemisch durch Titration des bei der Reduktion von Jodpentoxid freigesetzten Jod. (225,S.5-1f). Hierdurch wird die Richtigkeit der Messung gewährleistet.
Neben Spezifität und Richtigkeit der Meßmethode ist für einen Vergleich bzw. die Eignung von Verfahren die Empfindlichkeit zu berücksichtigen (kleinster meßbarer Konzentrationsunterschied), die Nachweisgrenze (geringste meßbare, bzw. von 0 unterscheidbare Konzentration), die Antwortzeit (durchschnittl. Zeit von einer Änderung des Eingabesignals des Meßgerätes bis zum Erreichen von etwa 90 bis 95 % der max. Anzeige), die Verzögerungszeit (Zeit vom Start eines Inputsignals bis zum Start der Anzeige dieses Signals), die Präzision (Streuung bei wiederholter Messung am gleichen Meßgut) sowie den Meßbereich (Konzentrationsbereich für den Richtigkeit und Präzision gelten).

Diese Zuverlässigkeitskriterien gelten allgemein für chem. Untersuchungsmethoden und wurden von der IUPAC (International union of pure and applied chemistry) von der IFCC (International federation of clinic chemistry) und von der Senatskomission für gefährliche Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgesellschaft veröffentlicht (nach Arbeitsmedizin aktuell, Lieferung 10, April 1982, Gustav Fischer Verlag, Stgt. 9.1.S.31).

Messungen in Luft : Für die Messung in Umgebungsluft stehen eine Reihe sehr empfindlicher und genauer sowie sehr einfacher und befriedigend genauer Meßverfahren zur Verfügung.
Die bereits von Orfila und Leblanc um 1840 bei der Analyse des Kohlendunstes verwendete Oxidation des Kohlenoxids durch Einwirkung von Metalloxiden wurden 1965 von Petry als beliebtes Nachweisverfahren bezeichnet (246,S.399) wobei allerdings nicht mehr die CO_2 Menge sondern die Reaktionswärme mit Hilfe eines Thermoelementes gemessen wird (Dräger Kohlenoxidmesser). Die heute gebräuchlichsten Methoden für die CO-Bestimmung in Luft sind:

1. Nichtdispersive Infrarotabsorptionsspektroskopie (9, 143, 182)
2. Gaschromatographie (8)
3. Chemische Sensoren (125a)
4. Prüfröhrchen (234)

Daneben gibt es noch andere Verfahren, die auf katalytischer Oxidation elektrochemischer Analyse, Fluorecenzspektroskopie, Colorimetrie oder der Quecksilberdampfanalyse beruhen. Die letztere Umsetzung mit Quecksilberoxid wird mit einer Nachweisgrenze von 0,001 ppm angegeben (234,S.182). Querempfindlichkeit besteht gegenüber Kohlenwasserstoffen, Schwefeldioxid, Wasserstoff und anderen Reduktionsmitteln.

Bei der Infrarotabsorption wird die Strahlungsabschwächung durch Absorbtion ausgenutzt, die für CO im Wellenlängenbereich bei 4,67 Mikrometer erfolgt. Neben CO_2 und Wasserdampf (336,S.18) absorbieren in diesem Bereich Diazomethan, Nitrosylchlorid und Methylacetylen (234, S.177) die daher ausgeschlossen oder vorher abgetrennt werden müssen. Die Strahlungsabschwächung führt gegenüber einer Vergleichsstrahlung zur unterschiedlichen Erwärmung der zugehörigen Meßkammer. Die dabei

zwischen den Kammern entstehende Druckdifferenz wird über einen Membrankondensator in ein elektr. Signal überführt, das proportional der Absorption und damit der Gaskonzentration ist. Gute handelsübliche Geräte haben eine Nachweisgrenze um 1 ppm (336,S.18). Der Meßbereich erstreckt sich je nach Typ und Ausführung bis 100 Vol %. Die Genauigkeit beträgt je nach verwendetem Eichstandard im Durchschnitt 2,5 % (234,S.178).

Die Gaschromatographie hat den Vorteil hoher Sensitivität und Selektivität. Das Gasgemisch durchläuft hierbei mit einem Trägergas eine geeignete Trennsäule, in der die einzelnen Komponenten durch ihre unterschiedliche, charakteristische Verweilzeit aufgetrennt werden und die Säule nacheinander in bestimmten Zeitabständen verlassen, wo sie durch einen geeigneten Detektor angezeigt werden. Das zeitliche Auftreten dieses Signals ist unter entsprechenden Bedingungen charakteristisch für die Probenkomponente. Das elektrische Signal des Detektors gibt bei linearer Reaktion außerdem ein Maß für die Menge der Probenkomponente, die dann aus der Höhe bzw. Fläche unter der Signalaufzeichnung entnommen werden kann. Die Nachweisempfindlichkeit mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD) liegt im Bereich der Infrarotanalyse und kann durch Flammenionisationsdetektor (FID) erhöht werden. Hierbei muß das CO in Methan überführt werden, wobei eine durchschnittliche Wirksamkeit der CO-Reduktion von 99,7 % erreicht wird und dann die Nachweisgrenze für CO bei etwa 0,1 ppm liegt (234,S.179); an anderer Stelle wird sie bei 0,017 ppm angegeben (336,S.18).

Chemische Sensoren sind Meßwertaufnehmer, die Atome, Moleküle oder Ionen in Flüssigkeiten oder Gasen nachweisen und die Konzentration über ein elektrisches Signal bestimmen lassen. Bei den im Versuch verwendeten Monitox Detektoren (COMPUR 4100 S) diffundiert die Umgebungsluft durch einen Filter zu einer Zweielektroden Meßzelle mit anorganischem Gel-Elektrolyt; die katalytische Oxidation des enthaltenen CO zu CO_2 liefert einen Strom, der dem Partialdruck des CO in der Luft proportional ist. Linearität und Wiederholgenauigkeit sind besser als 5 %, Nachweisgrenze bei 3 ppm, Ansprechzeit (Abfallzeit) T 90 ca. 30 s.(Angaben des Herstellers).
Die Prüfröhrchen-Methode hat den Vorteil der einfachen und schnellen

Durchführbarkeit. Mit einer Hand- oder Motorpumpe wird eine bestimmte Gasprobe durch das Prüfröhrchen gesaugt. Nach dem Passieren einer Vorreinigungsschicht erfolgt in dem Röhrchen ein Farbumschlag, wobei die Länge der Farbzone die Konzentration angibt. Das Verfahren erfaßt bis zu 0,1mg CO pro Kubikmeter Luft (bei einer relativen Standardabweichung bis 15%) (234,S.183). Es gibt Röhrchen für eine einmalige Messung mit Handpumpe sowie Langzeitröhrchen, die mit einer Motorpumpe eine Meßdauer bis etwa 4 Stunden ermöglichen.
Eine ausführlichere Darstellung der veschiedenen Methoden mit Literaturverweisen findet sich bei Pankow (234).

Bestimmungen im Blut : Für die CO-Bestimmungen im Blut gibt es qualitative und quantitative Proben.

Die q u a l i t a t i v e n beruhen auf der roten Farbe und Stabilität des COHb gegenüber O_2Hb. Die Proben erfordern Vergleichsblut und haben heute bestenfalls noch zur gelegentlichen Orientierung Bedeutung. Eine besonders einfache Methode sei hier beschrieben: Man gibt je einen Tropfen Untersuchungs- und Vergleichsblut in je ein mit Wasser gefülltes Reagenzglas Wärend das normale Blut eine schwach-gelbliche-Färbung ergibt, soll ab 20 % COHb eine rosa Färbung auftreten (217, M 1201,S.3). Nach Prokop (253,S.386) geht diese Probe auf Haldane zurück; bei Acidose können völlig falsche Ergebnisse auftreten (345). Eine Beschreibung der gebräuchlichen übrigen Verfahren findet sich u.a. bei Prokop (253) und Müller (223).

Die q u a n t i t a t i v e n Methoden beruhen entweder auf einer Bestimmung des COHb (farbanalytische Methoden) oder auf einer Austreibung des CO mit nachfolgender Bestimmung (gasanalytische Methoden).
Die 1865 von Eulenberg (105,S.49 und 52) angegebene Verwendung von Palladiumchlorür war zunächst nur eine qualitative Methode mit Querempfindlichkeit gegenüber Methan und Schwefelwasserstoff bei einer Nachweisgrenze von etwa 500 ppm (223,S.683). Hieraus wurde eine relativ empfindliche und genaue Bestimmung für den CO-Gehalt von Blut entwickelt (Fabre et al.: Mikrodiffusion des freigesetzten CO in $PdCl_2$-Lösung).

Die s p e k t r o s k o p i s c h e n Methoden beruhen auf der unterschiedlichen Absorption von O_2Hb und COHb, diese Methode dient vor allem für die qualitative Bestimmung; besonders das Handspektrometer ist eigentlich nur zur Orientierung geeignet, da die Absorptionsbanden von O_2Hb und COHb zu nahe beieinander liegen, unscharfe Ränder haben und einige Störungsmöglichkeiten gegeben sind. Quantitativ kann die Bestimmung spektrofotometrisch erfolgen. Die auf Hüfner zurückgehende zwei Wellen / -Quotienten Methode beruht darauf, daß die Lichtabsorbtion (Extinktion) der verdünnten Blutlösung bei zwei verschiedenen Wellenlängen gemessen und aus den Werten ein Quotient gebildet wird. Hüfner verwendete 541 und 560 nm (E541 / E560). Diese Methode wurde veschiedentlich variiert: Heilmeyer verwendete den Quotienten E576/E560 wegen der besseren Unterscheidbarkeit; Schwerdt führte wegen der Empfindlichkeit gegen andere Hämoglobinderivate und Porphyrine zwei weitere Quotienten nach Zusatz von Natriumdithionit ein (E555/E538 sowie E555/E568.) Insgesamt werden die Extinktionswerte bei sechs verschiedenen Wellenlängen bestimmt und hieraus vier Quotienten gebildet und dann die resultierenden COHb-Werte entsprechenden Eichkurven entnommen (56, 345). Unter Berücksichtigung der spezifischen Fehlermöglichkeiten wird diese Methode empfohlen (345).
Eine auf Infrarotabsorbtion beruhende Bestimmungsmethode, die nur 0,01 ml Blut benötigt, wurde von Commins und Lawther (1965) angegeben, nachdem Lawther und Apthorp (1955) eine gleichartige Bestimmung aus 5 ml Venenblut mitgeteilt hatten (vergl.74,S.147).

Bei anderen spektrofotometrischen Methoden wird das O_2Hb chemisch verändert (Überführung in Methämoglobin, Hämochromogen u.a. (345))und dadurch die Unterscheidbarkeit gegenüber COHb verbessert.
Die spektrofotometrischen und fotometrischen Methoden werden unterhalb 4 % COHb ungenau, da hier Methämoglobin und veschiedene Porphyrine stören; uber 5 % COHb geben diese Methoden genügend genaue Ergebnisse (345).

Bei den gasanalytischen Methoden wird das Kohlenmonoxid aus seiner Hämoglobinbindung durch Spaltung des Blutfarbstoffes z.B. mit Kaliumhexazyanoferrat-(III) freigesetzt und dann quantitativ entweder Infrarotabsorptionsspektrofotometrisch oder gaschromatographisch erfaßt

(vergl. oben). Der CO-Gehalt des Blutfarbstoffes (% COHb) ergibt sich aus dem gemessenen CO-Wert in Relation zu dem Hämoglobingehalt der Blutprobe (9, 345). Die Nachweisgrenze wird für die Infrarotabsorptionsspektrometrische Methode mit 0,22 % COHb, Wiederfindungsrate 99 % bei 5 % COHb, Standardabweichung +/- 1,4 %, Streubereich T = +/- 3,2 % angegeben (9).

Für die Gaschromatographie gibt Angerer für COHb eine Nachweisgrenze von 0,17 % COHb, Wiederfindungsrate von 101,4 % und die Präzision mit einer Standardabweichung von +/- 2,5 % an (8).

Die gasanalytischen Methoden mit Infrarotmessung des CO (Rossmann) oder gaschromatographischer Messung (z.B. Angerer,(8)) haben bei geringen Fehlermöglichkeiten eine sehr hohe Präzision und Spezifität und niedrige Nachweisgrenze. Ausführliche Anleitungen sowie Gegenüberstellungen und Wertungen der veschiedenen Methoden sind in der Literatur zu finden (243, 343, 345). Hier sei besonders auf die Ringbuchsammlung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hingewiesen (vergl. 8).

1.3. Begründung der Arbeit, Fragestellung

Neben den akuten Vergiftungen, die in ihrer Häufigkeit zur Zeit rückläufig erscheinen (292), gewinnt die Exposition gegenüber relativ niedrigen Konzentrationen im Bereich des derzeit gültigen MAK-Wertes von 30 ppm zunehmende Bedeutung.
Solche Belastungen, die zu COHb Werten um etwa 5 % führen können, sind bereits unter Bedingungen des alltäglichen Lebens (Rauchen, Aufenthalt in Tiefgaragen, Teilnahme am Straßenverkehr unter entsprechenden Bedingungen, vergleiche auch 1.2.3.) sowie durch Belastungen an entsprechenden Arbeitsplätzen (vergleiche auch 1.2.3.) erreichbar.
Untersuchungen haben gezeigt, daß bei COHb Werten im derzeitigen BAT-Wertbereich von 5% Wirkungen auftreten, die sauerstoffabhängige Prozesse beeinträchtigen.

Es müssen daher dringend Überlegungen angestellt werden, ob es Grenzwerte für eine Schadwirkung durch CO gibt bzw. nach Kriterien zu suchen, die die Festlegung eines solchen Grenzwertes erlauben.
Die derzeit gültigen MAK, BAT, MIK und entsprechende internationale Werte sind unterschiedlich und werden kontrovers diskutiert. Die zum Teil erheblichen Unterschiede zwischen z.B. UdSSR und USA sowie den meisten westlichen Ländern liegen neben anderen Untersuchungsmethoden im Wesentlichen in einer unterschiedliche Wertung der Befunde begründet.
In der UdSSR werden labormäßig erzielte Minimaleffekte grundsätzlich als gesundheitsschädlich beurteilt, in den meisten westlichen Ländern dagegen in gewissem Rahmen als Gegenregulationen im physiologischen Bereich aufgefaßt.
Um über diese Lehrmeinungen zu entscheiden ist es notwendig, weitere Untersuchungen durchzuführen und zu bewerten. Antweiler gibt für eine solche Bewertung für die Dosis-Wirkungs-Beziehung drei Bereiche an:

1. Dosis verursacht keine unphysiologische Wirkung.
2. Dosis bewirkt nachweisbare Reaktion aber noch keine Schädigung, da durch Gegenregulationen ausgleichbar.
3. Dosis verursacht Schädigung (Störung, die sich als Gesundheitsschädigung oder Krankheitsverschlimmerung manifestiert.

Als Grenze der schädlichen Wirkung (Toxizität) ist die Dosis bzw. Konzentration eines Stoffes zu sehen, die eben schon nachweisbare, schädliche Effekte verursacht.(13a)
In dem Bereich zwischen Exposition und Belastung, zwischen Einwirkung und erkennbarer Schädigung ist der in der Literatur häufig verwendete Begriff des "advers effect" durch den vielfältigen Gebrauch auch in der deutschen Literatur zu einem "festen" Begriff geworden (s.a. VALENTIN und SCHALLER, 324a). Er wird verwendet, um die Grenze zum Auftreten einer nachteiligen Wirkung, einer Schädigung, zu bezeichnen, d.h., den Übergang von 2. nach 3. (s.o.). Die Diskussion um diesen Begriff ist eng verbunden mit der Abgrenzung zwischen Gesundheit und Krankheit - und mit den entsprechenden begrifflichen Problemen - sodaß eine einfache Definition nicht möglich ist.

Das allgemeine Untersuchungsinteresse galt bisher im Hinblick auf die untersuchten Organsysteme dem ZNS mit seinem bekannt hohen Sauerstoffbedarf sowie auch dem Herzen. Die Mehrzahl der Untersuchungen seit 1940 beschäftigten sich mit dem Nachweis, CO-bedingter Funktionsstörungen am ZNS. Die Ergebnisse sind jedoch bis heute sehr uneinheitlich und lassen keine sicheren Aussagen zu; Untersuchungen an vorgeschädigten Probanden wurden bisher, mit einer Ausnahme, gar nicht durchgeführt (335).

Derzeit gilt das Hauptinteresse zum einen ganz allgemein, zum anderen speziell im Hinblick auf CO, Schadwirkungen am Herzen.

Einerseits zeigten epidemiologische Untersuchungen (332,S.520) einen anhaltenden Anstieg der koronaren Herzkrankheit, die damit heute die Haupttodesursache für die Gesamtbevölkerung ist.
Da das Herz einen sehr hohen Sauerstoffverbrauch hat und kaum in der Lage ist, eine Sauerstoffschuld einzugehen, ergibt sich insgesamt die Situation, daß ein besonders empfindliches Organ bei einem außerordentlichen großen Anteil der Bevölkerung einer zunehmenden Schadstoffkonzentration sowohl im Arbeitsleben als auch im alltäglichen Leben, durch Arbeitsplatzeinflüsse, durch Umwelteinwirkungen, aber auch durch Lebensgewohnheiten wie z.B. Rauchen, ausgesetzt wird.

Andererseits werden in neueren Untersuchungen über die CO-Wirkung an Patienten mit coronarer Herzkrankheit in doppelblinder Studie statistisch gesicherte Wirkungen bei einem Mittelwert von etwa 2,7 % COHb (17, 20) angegeben.
Durch gleichartige Untersuchungen wurden in der Größenordnung dieser Ergebnisse Symptome bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit gefunden (15).
Das würde bedeuten, daß nachweisbare schädliche Wirkungen - bei Vorschäden - bereits bei COHb-Werten auftreten können, die heute noch als Normalwerte angesehenen werden.

Bei einem Teil der Versuche hierzu und bei vielen Untersuchungen zur CO-Wirkung erfolgte eine Angiftung mit hoher CO-Konzentration und eine COHb-Bestimmung nach kurzer Zeit aus peripher venösem Blut; bei anderen mit zum Teil niedriger CO-Konzentration besteht eine nicht in jedem Fall geklärte Diskrepanz zwischen COHb und CO-Luft Konzentration.

Theoretische Überlegungen machen es wahrscheinlich, daß nach kurzer Zeit - besonders bei hohen Konzentrationen in der Atemluft - noch eine erhebliche Differenz zwischen der am Organ wirksamen (hier also coronararterieller) und der peripheren Konzentration besteht.
Neben der Höhe des COHb-Wertes muß also noch berücksichtigt werden, ob der Blutentnahmeort und die Entnahmezeit repräsentative Werte für das jeweils geprüfte Organ erwarten lassen.

Es sollte bei dieser Arbeit geprüft werden, welche Reaktionen am Herzen bei verschiedenen CO-Belastungen auftreten und ob sich aus den Ergebnissen ein Grenze für eine gesundheitsschädliche Wirkung, ein "no adverse effect level" ableiten läßt.
Daneben sollte festgestellt werden, welche Beziehung zwischen einer gegebenen CO-Belastung und den mit verschiedenen Blutentnahmemöglichkeiten (peripher venös, coronar venös oder arteriell) gefundenen COHb-Werten besteht.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Versuchsvorbereitung

2.1.1. Versuchstiere / Auswahl

Die Auswahl des Versuchstieres kann für das Untersuchungsergebnis von ganz erheblicher Bedeutung sein. Neben unterschiedlicher Empfindlichkeit und Stoffwechselbesonderheiten können eine ganze Reihe von Faktoren bei wechselnden Tierarten sehr unterschiedlich sein und bei Nichtbeachtung zu Fehlinterpretationen führen. So sollen eine zeitlang physiologische Untersuchungen zum Farbsehen an Tieren durchgeführt worden sein, die - wie man heute weiß - gar kein Farbsehvermögen besitzen.

Für das CO ist z.B. eine je nach Tierart sehr unterschiedliche Affinität zum Hämoglobin bekannt. Da die CO-Bindung am Hämoglobin als Hauptwirkung angesehen werden muß, ist dieser Faktor natürlich ganz wesentlich. Die Werte reichen für die Affinitätskonstante M von 0,67 bei Fliegenlarven über ca. 240 beim Menschen bis hin zu 400 beim Katzenwels.(234,S.44f).
Dabei darf man auf gar keinen Fall aus einer Ähnlichkeit der Tierart auf Ähnlichkeiten dieses Wertes schließen; so haben z.B. Mückenlarven nicht etwa eine ähnlich niedrige Konstante wie die Fliegenlarven, sondern liegen mit M = 400 im Spitzenbereich. (234,S.44f)
Ein weiterer sehr wichtiger Faktor ist im Zusammenhang mit der CO-Forschung die Größe des Sauerstoffverbrauches. Hierbei haben kleinere Tiere gegenüber größeren einen erhöhten Verbrauch (höherer Grundumsatz). Die Maus hat so einen um das 15fache höheren O_2-Verbrauch als das Pferd (276,S.45).
Daneben können Kompensationsmechanismen in Art oder Wirksamkeit unterschiedlich sein.

In der CO-Forschung wurde eine Vielzahl von Tierarten untersucht. Sehr häufig wurde dabei auf Hunde und Ratten zurückgegriffen. Die Versuche über den Einfluß auf die Arterienveränderungen wurden vor allem an

Kaninchen neuerdings aber auch von Marshall an Miniaturschweinen mit besonderer Berücksichtigung der Thrombocytenaggregation durchgeführt.

Neben der grundsätzlichen Eignung und der Bekanntheit bzw. Vergleichbarkeit eines Tiermodells ergeben sich aus der Untersuchungsfragestellung unter Umständen techn. Probleme, z.B. im Hinblick auf die Präparation. Zur Ableitung der geplanten Herz-Kreislaufparameter ist eine umfangreiche Präparation (Freilegung der Coronararterie und Anbringung des Flowmeters sowie die Katheterisierung mehrerer Gefäße) erforderlich. Dadurch können bei einem kleinen Tier ganz allgemein Probleme auftreten.
Bei CO-Wirkungen ist zu beachten, daß durch die Blutentnahmen eine Verminderung des Hämoglobins entsteht, die insbesondere die Wirkung niedriger CO-Konzentrationen verfälschen kann. Insgesamt erscheint hier ein größeres Tier also geeigneter.

Herz-Kreislaufuntersuchungen wurden und werden ganz allgemein häufig an Hunden durchgeführt. Man kann daher annehmen, daß zu Fragen der Herz-Kreislaufregulation beim Hund neueste wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen. Hierdurch wird die Interpretation der Versuchsergebnisse erheblich erleichtert und abgesichert.

Aus dem Bereich der CO-Forschung gibt es zahlreiche Vorversuche mit Hunden. Bereits 1871 berichtete Traube (320) über Hundeversuche. Beobachtungskriterien und Meßgenauigkeit waren für unsere heutigen Begriffe allerdings recht grob; damals sollten aber auch nicht so subtile Effekte erforscht werden, wie dies heute im Hinblick auf die chronische Toxizität und Grenzwertfestlegungen notwendig ist.
Zur Erreichung der nötigen "Standardisierung" müssen möglichst gleiche Versuchtstiere, d.h. zum Beispiel unter gleichartigen Bedingungen aufgezogene Hunde der gleichen Rasse, verwendet und diese Faktoren möglichst exakt angegeben werden.
Während Traube bei seinen qualitativen Fragestellungen mit der Angabe "kleiner schwächlicher räudiger Hund" immerhin schon Angaben macht, die über die Angabe der Tierart hinausgehen, so müssen heute doch genauere Beschreibungen, wie sie im Umgang mit Versuchstieren eigentlich auch üblich sind, gefordert werden.

Ausgehend von Versuchsbeschreibungen, wie sie z.B. im: The Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41 der Consumer Product Safety Commission in den USA gegeben wurden, sollten Angaben über Tierart, Rasse, Alter, Körpergewicht, Zuchtort, Akklimatisation, Identifikation, Aufzucht- und Haltungsbedingungen, Raumtemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftwechsel, Beleuchtungsart und -dauer, Gesundheitszustand sowie eventuelle Vorversuche gemacht werden. Leider werden diese Angaben in der Literatur sehr häufig zumindest teilweise vermißt.

Wegen der Bekanntheit des "Tiermodelles" Hund gerade aus der Herz-/Kreislaufforschung und der Vergleichsmöglichkeit mit Vorversuchen aus der CO-Forschung wurde daher als Versuchstier der Hund gewählt.

Für die Versuche stand eine Fox-Boxer-Züchtung aus Ingelheim (FBI-Hunde) zur Verfügung. Die Haltung erfolgte zunächst für 7-8 Monate in Gruppenhaltung in der Zucht in Ingelheim; danach isoliert in 1,3 x 1,5 m großen Boxen mit einem überdachten Auslauf ins Freie (6 qm). Die Boxen waren beheizt mit einer Temperatur von 20-22 Grad C. Die Tiere wurden mit Sniff-Fertigfutter Hundevollnahrung aufgezogen. Beleuchtung erfolgte durch Neonoberlichter sowie Tageslicht. Vorversuche wurden an den Tieren nicht durchgeführt. Es handelte sich jeweils um gesunde, erwachsene Tiere.

2.1.2. Eichung der Versuchsgase

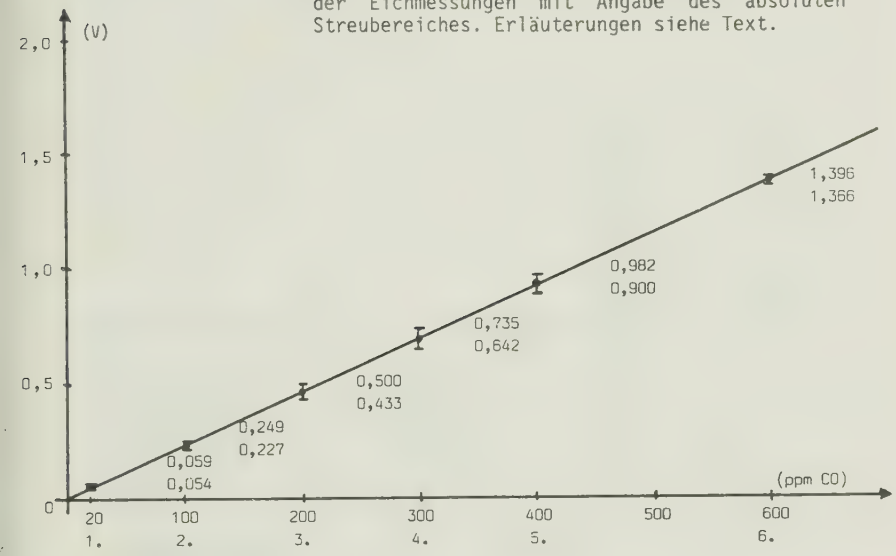
Bei den Versuchsgasen handelte es sich um volumetrische Verdünnungen von CO in Luft. Die Konzentration der Gase wurde gaschromatographisch mit der Methode nach Angerer (8) bestimmt.
Als Standard diente hierbei jeweils frisch geliefertes Eichgas der Fa. Messer-Griessheim mit Analysezertifikat.

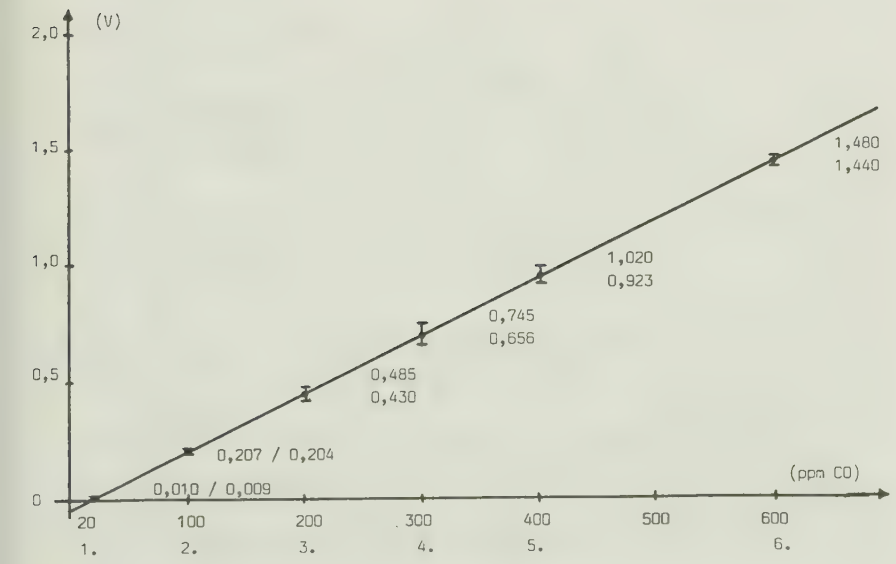
2.1.3. Eichung der Meßgeräte

Für die CO-Messung in der Ausatemluft wurde das Gasspurenwarnsystem: COMPUR 4100 S Monitox CO Detektor verwendet (vergl. 1.2.8.). Zur Eichung wurde als Gasstandard Eichgas CO der Fa. Messer-Griessheim verwendet. Es wurden volumetrisch mit einer Wösthoff-Pumpe M 200/a-1 Meßkonzentrationen von 20 bis 800 ppm hergestellt.
Die zur Messung vorgesehenen Geräte wurden über den zum Gerät gehörenden Eichzylinder in Serie verbunden. Bei dem vom Hersteller angegebenen Durchfluß von 0,4 Nl pro Minute wurde das elektrische Signal des Detektors mit einem Voltmeter erfaßt. Höhe und Konstanz des Durchflusses wurden am Ende der Meßanordnung mit einem Durchflußmesser kontrolliert.
Für die Eichkurve wurde die Regressionsgrade durch die Mittelwerte der Meßergebnisse berechnet und diese zusammen mit dem jeweils niedrigsten und höchsten Meßwert eingezeichnet. Es ergab sich eine streng lineare Korrelation mit r 0,999 im Bereich bis 600 ppm. Bei 800 ppm nahm die Streubreite der Meßwerte deutlich ab und alle Werte lagen unterhalb der Regressionsgerade. Bei noch tolerabler Abweichung zeichnete sich hier offenbar eine Sättigung der Detektorzelle ab.
Insgesamt fanden sich die Herstellerangaben mit Wiederholgenauigkeit und Linearität besser als 5 % bestätigt.
Meßwerte und Eichkurven zeigen die folgenden beiden Abbildungen (Abb. 5 und 6,S.69).

ABBILDUNG 5 : Eichkurven Monitox 9654 / 9751

Jeweils Regressionsgerade durch die Mittelwerte der Eichmessungen mit Angabe des absoluten Streubereiches. Erläuterungen siehe Text.





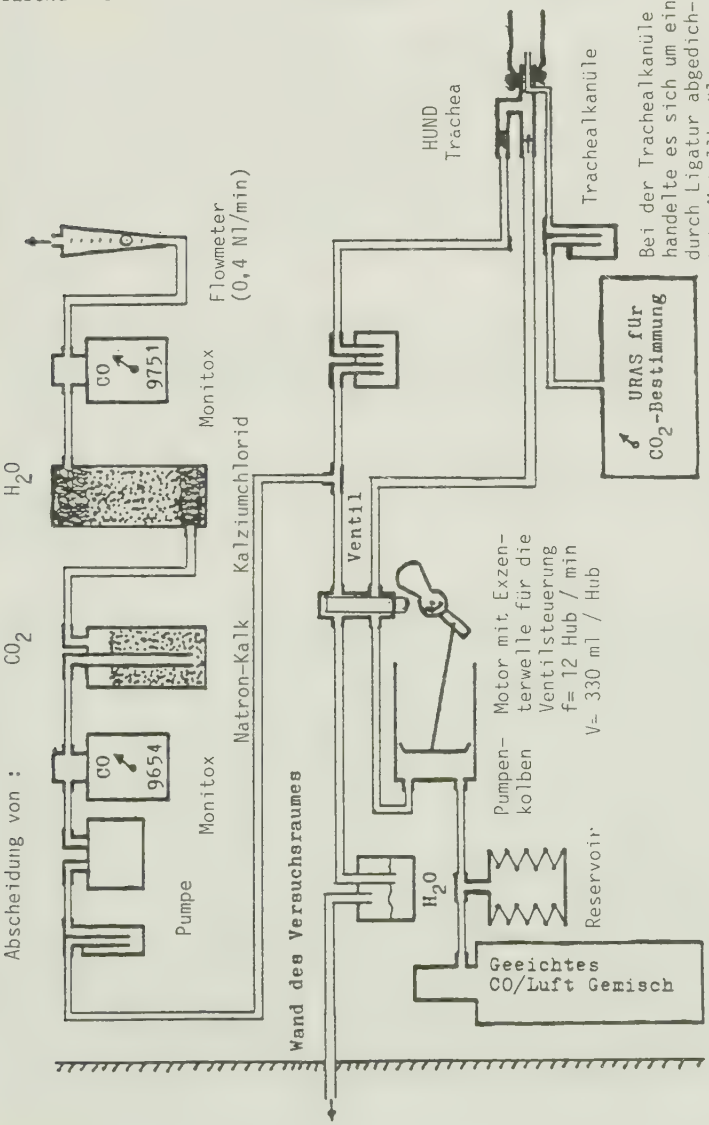
2.1.4. Versuchsaufbau

Den Versuchsaufbau gibt die folgende Abb. 6 schematisch wieder. Das Versuchstier wurde über eine Trachealkanüle beatmet; die Trachea war nach distal verschlossen. Die Beatmung erfolgte über eine Motorpumpe mit Exzenterwelle, die ein Ventil steuerte, das jeweils nur den Ein- oder Ausatemweg öffnete; zusätzlich wurde die Ausatemleitung über ein wassergefülltes Gefäß geführt (ohne PEEP) um einen Lungenkollaps durch die Thorakotomie zu verhindern. Das Volumen der einfachen Kolben-Pumpe war auf 330 ml eingestellt, die Frequenz der Kolbenhübe auf 12/min. Das Beatmungsgemisch wurde aus einer Gasflasche über ein Reservoir der Pumpe zugeführt.
Die Ausatemluft wurde über Wasserabscheider dem URAS sowie über eine Pumpe den beiden Monitox CO-Detektoren zugeführt. Dazwischen wurden Wasser und CO_2 mit Natronkalk und Kalziumchlorid abgeschieden, um einen Einfluss hierdurch auszuschließen; die Meßergebnisse waren aber gleich. Die optimale Durchflussmenge von ca 0,4 Nl wurde durch ein nachgeschaltetes Flowmeter eingestellt und kontrolliert. Die Ausatemluft wurde aus dem Versuchsraum abgeleitet.

Folgende Parameter wurden gemessen:
Der **Blutdruck** systolisch (PAS) und diastolisch (PAD) in der Aorta abdominalis mit einem Statham-Transducer und Kochsalz gefülltem Katheter, der von der rechten A. femoralis aus eingeführt war.(mmHg).
Die **Herzfrequenz** (HFR) ermittelt aus dem EKG, Ableitung II, mit dem DAS von IFD.(Schläge pro Minute).
Als **Kontraktilitätsparameter** Linksventrikuläres dp/dt max. (CON) (mmHg/sec) und enddiastolischer Druck (EDP) (mmHg), beides gemessen mit einem Millar Katheter Tip Manometer, eingeführt in den linken Ventrikel über das linke Herzohr.
Der **Lungengefäßwiderstand** als mittlerer Blutdruck in der A. pulmonalis (PPM), gemessen mit einem Swan Ganz Katheter mit einem Statham Druckwandler.(mmHg).
Die **Koronare Durchblutung** (CFL), gemessen mit einem Hellige elektromagnetischen Flowmeter, das paravasal angelegt war; im 1. Abschnitt um den absteigenden Ast der linken Koronararterie (59 g Herzmuskelgewicht) im 2. Abschnitt um den Abgang der A. circumflexa (ml/min).

Arterio-coronarvenöse **Sauerstoffgehaltsdifferenz** (AVD), gemessen mit Oxymeter der Firma A-VOX Systems.(ml O_2/100ml). Arterieller und venöser **Sauerstoffgehalt** gasanalytisch gemessen (ARO_2, VEO_2), (Vol.%).

ABBILDUNG 6 : Versuchsaufbau



2.2. Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden in zwei Abschnitten im Februar 1982 und Oktober 1983 durchgeführt. Wesentlicher Unterschied waren die verwendeten Gaskonzentrationen und deren Herstellung.

Im ersten Teil wurde die CO-Versuchskonzentration während des Versuches hergestellt. Hierbei wurde die CO-Durchflußmenge über eine vorher geeichte Fritte gesteuert. Die Konzentration der so eingestellten Gasgemische wurde gaschromatographisch an Gemischproben überprüft, die während des Versuches in sogenannten Gasmäusen entnommen worden waren. Dies sollte eine flexible Versuchsdurchführung, d.h. nach dem Versuchsablauf eventuell sinnvoll erscheinende Konzentrationsänderungen ermöglichen.
Im zweiten Teil wurden die geplanten Gaskonzentrationen vorher volumetrisch aus Eichgas hergestellt, in handelsübliche Druckflaschen abgefüllt und gaschromatographisch an Eichgas überprüft.

Die Vorbereitung der Tiere erfolgte in gleicher Weise. Es handelte sich jeweils um die in Abschnitt Versuchstiere (2.1.1.) beschriebenen FBI-Hunde. Die Tiere waren 2 Wochen vor dem Versuch vom Zuchtort in den Laborbereich gebracht worden. Am Tage vor der Operation erhielten sie kein Futter, aber Wasser ad libitum.
Am Versuchstage bestand im Operationsraum eine relative Luftfeuchtigkeit von 50 % und eine Raumtemperatur von 25 Grd. C. In intravenöser Narkose mit Chloralose-Urethan-Nembutal im Verhältnis 54/270/10 mg pro kg Körpergewicht wurde das seitlich liegenden Tier thorakotomiert. Die Präparation erfolgte elektrothermisch mit sofortiger sorgfältiger Blutstillung durch Elektrokoagulation. Es kam daher nicht zu wesentlichen Blutverlusten.
Nach komplikationsloser Präparation und Plazierung der Meßsysteme wurde die Thorakotomiewunde verschlossen.
Die Druckmessgeräte wurden mit einem Quecksilbermanomether geeicht.
Die Registrierung der Meßdaten erfolgte kontinuierlich über einen 12-Kanal-Schreiber mit langsamer Papiervorschubgeschwindigkeit, sowie nach digitaler Umwandlung computergesteuert auf Diskette. Hierbei wurden die Meßdaten in folgenden Abständen registriert:

für die ersten fünf Minuten jeweils im Abstand von 20 Sekunden, von 5-30 Minuten jeweils in Abständen von 1 Minute, danach im Abstand von 5 Minuten. Die erfaßten Meßdaten wurden anschließend ausgedruckt (siehe TABELLE 6: Messwerte aller Versuche, S.119).
Für eine kontinuierliche Messung von CO und CO_2 wurde ein Teil der Ausatemluft einem URAS-Meßgerät sowie zwei Monitox-CO-Detektoren zugeführt. Der Volumenstrom wurde über eine zwischengeschaltete Pumpe konstant in dem für die Meßgeräte günstigsten Bereich gehalten und über ein nachgeschaltetes Flowmeter kontrolliert. Die Aufzeichnung dieser Meßwerte erfolgte kontinuierlich mit einem 3-Kanal-Schreiber.
Genauigkeit und Richtigkeit der Messung wurde während des Versuches mehrfach durch zwischengeschaltete Messung von Luft- bzw. Eichgas kontrolliert.

Nach Installierung aller Meßsysteme, Verschluß der Thorakotomiewunde und Abdeckung des Versuchstieres gegen Wärmeverluste erfolgte eine ca. 1-stündige Registrierung der Parameter ohne Manipulation bei Beatmung mit Raumluft (Frequenz 12/min.; Volumen 330 ml/Atemzug.
Die zeitliche Koordination der beiden Schreiberaufzeichnungen erfolgte über das auf beide Schreiber geleitete Meßsignal der CO-Konzentrationen der Ausatemluft.

Die Blutentnahmen erfolgten nach Zeitplan in vorher gekennzeichnete, unbeschichtete Mikrolitherspritzen und betrugen jeweils etwa 1 ml. Der Konus, auf den die Spritze zur Entnahme aufgesetzt wurde, wurde nach jeder Entnahme von Blutresten gereinigt. Die gefüllte Spritze wurde sofort von eingedrungener Luft befreit und durch Aufsetzen einer 16er Kanüle mit Hütchen verschlossen. Die Proben wurden entweder sofort in die Analysegefäße abgefüllt oder, wenn dies wegen der schnell aufeinanderfolgenden Proben nicht möglich war, auf einem Rotationsgerät kurzfristig abgelegt und kontinuierlich bis zur Weiterverarbeitung rotiert. Die Weiterverarbeitung erfolgte in einer mit Helium gespülten, geschlossenen Plexiglaskammer. In die Seitenwände waren gasdicht Arbeitshandschuhe über zwei Öffnungen eingelassen, sodaß in der Kammer gearbeitet werden konnte. An der Stirnseite befand sich ein Gummiseptum. In der Kammer befanden sich die Analysegefäße sowie Material zum gasdichten Verschließen (Gummiplättchen, Metallringe sowie eine

Spezialzange zum Verschließen). Aus jeder Blutprobe wurde noch während des Versuches jeweils 0,4 ml über das Septum in das Analysegefäß in der Kammer abgefüllt und gasdicht verschlossen. Von jeder Blutentnahme wurden so 2 Analyseproben hergestellt, um später eine Doppelbestimmung zu ermöglichen. Die Analysegefäße wurden dabei mit Zahlen gekennzeichnet, die in einem Protokoll festgehalten wurden.
Parallel hierzu wurde bei einigen Blutentnahmen gleichzeitig Blut für eine auswärtige CO-Bestimmung entnommen. Diese Proben erhielten ebenfalls eine Zahl zur Identifizierung. Diese Proben enthielten zusätzlich 0,04 ml Heparin zur Gerinnungshemmung.
Sämtliche Blutproben wurden am Versuchstage mit Kohlendioxid bei - 70 Grad C eingefroren und in einer lichtundurchlässigen Kühlbox bis zur Analyse am nächsten Tag aufbewahrt.

Über eine durch Trachealligatur luftdicht eingebundene Trachealkanüle wurden im ersten Abschnitt CO/Luft-Gemische von 1700, 1700 und 12000 ppm, im zweiten Abschnitt 2140, 78 und 8000 ppm gegeben.
Die Versuchsdauer betrug bei den hohen Konzentrationen jeweils 15 bis 20 Minuten, bei der niedrigen (78) 2 1/2 Stunden.

2.3. Versuchsauswertung

2.3.1. Übertragung der Meßdaten

Der Originalausdruck der Meßdaten wurde zunächst von Hand graphisch auf Millimeterpapier dargestellt, dann zur weiteren Datenverarbeitung auf einen Vax 11 Computer übertragen. Jeder Meßwert wurde einzeln eingegeben, sofort mit der Monitoranzeige verglichen und gegebenenfalls korrigiert. Ein Ausdruck der übertragenen Meßdaten wurde noch zweimal mit dem Originalausdruck verglichen; bei der letzten Kontrolle wurden keine Übertragungsfehler mehr festgestellt.
Eine weitere Kontrolle erfolgte durch Vergleich der graph. Darstellungen der Werte vor und nach der Übertragung.
Systembedingte Meßfehler wurden gestrichen (durch die Blutentnahme

wurde der O_2 Meßkreis ausgeschaltet so daß sich während der Entnahmezeit falsch niedrige Werte für AVD und VO2 ergaben, die sich aber eindeutig zuordnen ließen). Eine im dritten Versuch des zweiten Abschnittes eingetretene Zeitverschiebung zwischen Startzeit 0 des Rechners und tatsächlichem Beginn der CO-Angiftung von 2 Minuten wurde durch Streichung der Werte und Änderung des Zeitmaßstabes korrigiert.

2.3.2. Laboranalysen

2.3.2.1. CO-Bestimmung im Blut mit GC

Die Bestimmung der COHb-Werte erfolgte gaschromatographisch nach der Methode von Angerer (8), modifiziert mit Wasserstoff (H_2) als Trägergas.

Die Blutproben von jeweils 0,4 ml befanden sich in Dampfraumfläschchen, die gasdicht durch ein Gummiseptum verschlossen waren. Der Fläschcheninhalt betrug 9 ml +/- 0,1. Diese Schwankungsbreite war vorher durch Wägung nach Füllung mit Wasser ermittelt worden.
Ca. 1 1/2 Std. vor der Messung wurde 0,5 ml 2 molare Schwefelsäure (2M H_2SO_4) zugegeben; hierzu wurde eine Insulinspritze mit 16er Nadel, die mit Silikonfett versehen worden war, durch das Septum eingestochen. Bei der Zugabe wurde das Fläschchen geschüttelt, sodaß es nicht zu einer klumpigen Koagulation der Probe sondern zu einer feinen, kaffeesatzartigen Verteilung kam. Dieses Verfahren sollte eine möglichst vollständige Freisetzung der Gase begünstigen; ein durch die Doppelbestimmung jeder Probe im weiteren Verlauf der Messungen möglicher Vergleich zeigte jedoch eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den fein verteilten und den koagulierten Proben.

Für die gaschromatographische Bestimmung wurde ein Modell Perkin-Elmer F 22 verwendet.
Eine Stunde vor Messung wurden die mit Schwefelsäure versetzten Proben in den HS 6 gegeben und bei 50 Grad C temperiert.

Die Messung erfolgte mit 4 Minuten Einstechzeit. Trennung über Alltech-CTRI-Säule 8700; H2 1,2 bar; Injektion 100 Grad C; Ofen 45 Grad C; Detektor 1 (WLD) 100 Grad C Detektor/ 450 Grad C Filament; Hydriersäule: (Perkin-Elmer Vorsäule) 300 Grad C; Detektor 2 (FID) 120 Grad C; Brenngase FID: Luft 2,8 bar, H_2 1,2 bar.
Retentionszeiten: CO_2: 1,02 min; He: 1,31 min; O2: 2,85 min; N_2: 4,40 min; H_2O: 5,40 min; CO: 9,8 min.
Die CO-Bestimmung erfolgte nach Hydrierung zu Methan im FID. Als Trägergas wurde Wasserstoff verwendet.
Gleichzeitig wurde Helium im WLD bestimmt. Dieses Helium stammte aus der Heliumspülung der Dampfraumfläschchen und müßte daher bei allen Proben gleich sein. In der Tat schwankte der Heliumhegalt in so engen Grenzen, daß ein wesentlicher CO-Verlust durch Undichtigkeit ausgeschlossen werden konnte.

Als Maß für die CO-Konzentration wurde die Fläche unter dem CO-Meßpeak integriert. Hierzu wurde ein Integrator Spektra Physics System 1 verwendet. Die der Form des jeweiligen Meßsignals entsprechende korrekte Integrationsweise wurde durch Vergleich mit dem Meßsignal überprüft und erbrachte drei geringfügige Korrekturnotwendigkeiten (PV6:File 19, PV7:File 61 und 20).

Nach Bestimmung von jeweils etwa 10 Proben wurden Eichprobenbestimmungen durchgeführt. Hierzu waren Dampfraumfläschchen mit 0,9 ml Wasser gefüllt und anschließend längere Zeit unter hohem Druck mit CO-Eichgas von 3960 ppm gespült worden.

TABELLE 3 : Eichproben GC

Probe	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Peakfläche	2,532	2,502	2,537	2,563	2,528	2,544	2,554	2,528	2,545

Die 9 Eichbestimmungen ergaben einen Mittelwert der Meßpeak Integrationsfläche von 2,537 Mega., sigma = 0,017, S = 0,018. Bei der Eichgaskonzentration von 3960 ppm entspricht S etwa 28 ppm entsprechend 0,7%.

Die Bestimmung des CO-Gehaltes erfolgte doppelt, d.h. aus jeder Blutprobe waren zwei Analyseproben hergestellt worden.
Die Bestimmung war außerdem blind, d.h. bei der Gaschromatographie wurden die Proben in wahlloser Reihenfolge ohne Kenntniss von Entnahmeort und Zeit analysiert. Erst nach Abschluß der Analysen erfolgte anhand des Versuchsprotokolles und des Zahlenschlüssels die Ordnung der Analyseergebnisse nach Zeit und Entnahmeort.

Zusätzlich erfolgten Kontrollbestimmungen in einem auswärtigen Institut (Institut für Arbeitsmedizin der Universität Hamburg). Die Werte bestätigten die Richtigkeit der Analysen.

2.3.2.2. Hämoglobin-Bestimmung

Die Hämoglobinbestimmung erfolgte spektrophotometrisch mehrfach aus den gleichen Blutproben, aus denen die CO-Analysen abgefüllt worden waren. Verwendet wurde die Hämiglobincyanidmethode und ein PMQ II der Firma Zeiss. Aus dem Mittelwert der Exstinktion (Wellenlänge 546 nm) für die einzelnen Versuchsabschnitte wurde durch Multiplikation mit 22,82 das Hämoglobin in mmol Hb pro Liter (mmolHb/l) bestimmt.
Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung über einen klinischen Laborautomaten mit zusätzlichen Parametern (s. Tab. 5), die die Richtigkeit bestätigte.

TABELLE 4 : Hb-Werte Versuch 4-6

Nr.	Abnahmezeit/CO	E 546	Hb(mmol/l)	sigma	Kontr.
1	Vers.4/2000 ppm	0,429	9,79	0,04	9,73
2	Vers.5/78 ppm	0,434	9,90	0,04	10,29
3	Vers.6/8000 ppm	0,470	10,73	0,11	10,79
4	Versuchende	0,475	10,84	-	-
5	für 100 % COHb	0,565	12,90	-	-

Legende : 1 bis 3 : Mischblut aus den Probenentnahmespritzen des jeweiligen Versuchsabschnittes.
für Tab.4 und Tab.5
4 : Venöses Mischblut nach Versuchsende; da im Bereich der Narkosemittel-Einlaufstelle entnommen, ist Verdünnung möglich.
5 : 1 Liter Blut nach Versuchsende entnommen (MetHb-Bestimmung).

TABELLE 5 : Blutwerte im klinischen Labor

Nr.	Erys	Hkt	MCV	Leuco	Hb(g/%)	(mmol/l)	Thromboc.
1	6,63	49,2	74	8,0	15,7	≙ 9,73	157 t
2	6,94	47,0	69	12,8	16,6	≙ 10,29	198 t
3	7,30	52,3	71	15,9	17,4	≙ 10,79	193 t

2.3.2.3. Methämoglobin-Bestimmung

Methämoglobin fällt für eine CO-Bindung aus. Der Methämoglobingehalt des Gesamthämoglobins muß daher bei der prozentualen Bestimmung berücksichtigt werden. Die Bestimmung erfolgte spektrophotometrisch (EVELYN und MALLOY, 105a).

Hierzu wurde Blut verwendet, das nach Versuchsende in einer größeren Menge den Tieren entnommen worden war. Die Aufbereitung erfolgte erst am nächsten Tag, so daß der gefundene Wert etwas höher als der tatsächliche am Versuchstag sein dürfte.

Vorgehen: 1,5 ml H_2O + 50 microl Citrat + 100 microl Blut wurden eine Stunde hämolysiert und nach Zugabe von 1 ml Phosphat zentrifugiert. Vom Überstand wurden je 500 microl in vier Reagenzgläser gegeben. Es wurde jetzt zugesetzt Glas 1: 40 microl H_2O, Glas 2: je 20 microl H_2O und KCN, Glas 3: je 20 microl H_2O und K3, Glas 4: je 20 microl K3 und KCN. Demnach enthielten die Gläser dann:

Glas 1 : Hb und MetHb	mittlere	E 630 = 145
2 : Hb und Cyan-MetHb		E 630 = 080
3 : MetHb		E 630 = 1,35
4 : Cyan-MetHb		E 630 = 235

Die Bestimmung erfolgte mehrfach und ergab als Mittelwert 5-6 % MetHb (mit einer Schwankungsbreite 2-8 %); am Versuchstag dürften etwa 4-5 % MetHb vorgelegen haben.

2.3.2. Berechnungen aus den Meßdaten

Aus dem Co-Gehalt der Blutproben, dem jeweils aktuellen Hämoglobingehalt und dem Methämoglobingehalt wurde der COHb-Gehalt in Prozent folgendermaßen berechnet:

1.) Volumen der Dampfraumfläschen 9,0 ml +/- 0,1
(Bestimmung: Wägung nach Wasserfüllung)
2.) Flüssigkeit: 0,4 ml Blut + 0,5 ml H_2SO_4 = 0,9 ml
3.) Gasraum = 2.-1. 8,1 ml
4.) Füllung von 3. mit Eichgas 3960 ppm CO = 32,08 microl CO
5.) Korrektur auf Normalbedingungen = 29,1 Nmicrol CO
6.) Mittl. Integralfläche der Eichpeaks 2,523
7.) 5./6. CO Nmicrol pro Peakflächeneinheit = 11,535 Nmicrol
8.) Mittl. CO Meß-Peakfläche * 7. = CO-Gehalt der Proben

$$COHb\ \% = \frac{(Peak1 + Peak2)/2 * 11{,}535 * 100}{0{,}4 * 22{,}4 * 22{,}82 * ExtExt.546}$$

Dabei sind: Peak1 und Peak2 die Fläche unter den zusammengehörigen Gaschromatographiepeaks - 11,535 der einer Flächeneinheit entsprechende CO-Gehalt in Nmicrol - 0,4 das Blutvolumen einer Probe - 22,4 CO-Bindungsvermögen in Liter CO pro Mol. Hb - 22,82 Extinktionskoeffizient für Hb - Ext.546 Extinktion der jeweiligen Blutproben bei Wellenlänge 546 nm.

Die Konstanten ergeben einen Faktor von 2,821 womit sich die Formel reduziert zu: COHb % = 2,821 : E-546 * (Peak1 + Peak2) Anschließend wurde der Methämoglobingehalt von ca. 5 % als Korrekturfaktor eingegeben. (vergl. TABELLE 6).

Zwei Ausreißer wurden, da sie erklärbar falsch waren, weggelassen und drei systembedingte Fehlintegrationen korrigiert (in drei Fällen unwesentlich vermindert). Nicht erklärbare Abweichungen wurden belassen und graphisch mit dargestellt.

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD) = $AVDO_2$ wurde mit dem Oxymeter der Fa. A-Vox Systems gemessen. Bei dieser Messung wird das CO teilweise miterfaßt, so daß 1 % COHb einer Fehlmessung bei AVD von 0,22 % entsprechen. Analog werden die aus AVD und der Coronardurchblutung berechneten Werte für den Sauerstoffverbrauch des Herzens (VO_2) beeinflußt. In der handgezeichneten Graphik wurden die Originalwerte dargestellt, jedoch eingeklammert und für die Berechnungen nicht mitverwendet. In der Plottergraphik wurden die entsprechend korrigierten Werte verwendet. Da sich keine wesentliche Abweichung ergab, sondern lediglich der Eindruck einer stärkeren Streuung, wurde für Versuch 1-3 diese Korrektur nicht durchgeführt; die bauchigen Abweichungen nach unten entsprechen diesen Meßfehlern.

Ergänzend zum systolischen (PAS) und diastolischen Blutdruck (PAD) wurde der arithmetische Mitteldruck (PAM) nach zwei in der Literatur angegebenen unterschiedlichen Formeln (324) berechnet:

1.) PAM1 = (PAS + 2 * PAD) : 3; 2.) PAM2 = PAD + (PAS - PAD) : 3

Es ergaben sich hierbei völlig übereinstimmende Werte. Das Amplituden-frequenzprodukt (AFP) wurde nach der Formel berechnet:

AFP = (PAS - PAD) * HFR (HFR = Herzfrequenz)

2.3.3. Graphische Darstellungen, Abbildungen

Die Schreiberaufzeichnungen des Versuchsablaufes wurden anhand der Zeitmarken und Aufzeichnungen mit einem durchgehenden Zeitmaßstab versehen sowie die Blutabnahmepunkte eingezeichnet. Als Muster sind in Abb.34,S.117, verkleinerte Ausschnitte der Originalaufzeichnung dargestellt. Der Pfeil bei Versuch 1 zeigt auf eine typische systembedingte Schaltzacke. Diese entstanden, wenn zur Blutentnahme über einen Dreiwegehahn das Meßsystem für AVD und VO_2 abgekoppelt wurde. Die Berücksichtigung der entsprechenden Meßwerte ist jeweils angegeben.

Die Versuchs-Meßwerte wurden vom Originalausdruck auf Millimeterpapier übertragen. Die systematischen Meßfehler durch Schaltvorgänge wurden hierbei in Klammern gesetzt und bei der Berechnung der Ausgleichsgeraden nicht berücksichtigt (Abb.27-29,S.111-112).
Sämtliche gemessenen und berechneten Werte sind in Tab.6,S.119ff dargestellt.
Nach Übertragung der Meßwerte einschließlich der angesprochenen Korrekturen wurde eine Plotter-Darstellung der gemessenen und berechneten Parameter gegen die Zeit durchgeführt.
Die Versuche 1, 2, 3, 4 und 6 haben jeweils den gleichen Maßstab für die Abszisse (Zeit in Minuten) und die Ordinate (jeweiliger Meßwert) am unteren bzw. linken Bildrand. Bei Versuch 5 mit der langen Exposition bei geringer CO-Konzentration befindet sich die zugehörige Abszisse am

oberen Bildrand und gibt ebenfalls die Zeit in Minuten an. Die Ordinate befindet sich am rechten Bildrand und gibt ebenfalls den jeweiligen Meßwert an. Für diese Achsen gilt aber ein anderer Maßstab. Da sich in diesem Versuch der jeweilige Parameter nur wenig änderte, die Einteilung der Ordinate jedoch aus den Meßwerten berechnet wurde, ergibt sich für diese Kurve teilweise eine sehr starke Spreizung, die in der Darstellung zu einer im Vergleich mit den übrigen Kurven starken Streuung um die Ausgleichsgerade führt; es wurden daher die Regressionskoefizienten mit angegeben.
In einer weiteren Darstellungsreihe wurden die prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert dargestellt.
In einer dritten Darstellung wurde der Ausgangswert zu Beginn der Versuchsserie als 100 % bzw. 0-Wert angenommen und die prozentuale Änderung dieses Wertes über die gesamte Versuchsdauer dargestellt. Die Werte zu den Zeiten T0 bis T5, die dem Anfangs- und Endzeitpunkt des jeweiligen Versuchsabschnittes entsprechen, wurden den jeweils berechneten Ausgleichsgeraden entnommen. Die jeweiligen COHb-Werte wurden in der Ordinate versetzt mit eingezeichnet.(Abb.33,S.116).
Bei Versuch 3 ergaben die linearen Berechnungen ein falsches Bild, da die Änderung der Meßparameter über die Versuchsdauer nicht linear verlief. Dieser Versuch wurde daher in einer getrennten Darstellung als Polygonzug dargestellt und besprochen.(Abb.14,S.98)

Mittelwertbildungen aus den verschiedenen Versuchen wurden nicht durchgeführt, da die Versuchsbedingungen unterschiedlich waren. Die COHb-Werte sind aber die Mittelwerte aus den Mehrfachmessungen der Einzelproben. Soweit wesentlich erschien, wurde der absolute Streubereich (nicht Standardabweichung) angegeben (z.B. Abb.26/2,S.110).

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Darstellung der Ergebnisse

Die CO-Exposition war für jeden Versuch durch die geeichten Versuchsgase und die Beatmungsbedingungen definiert vorgegeben (vergl. Abschn. 2,S.65ff); die CO Konzentrationen betrugen 78, 1700, 2145, 8000 und 12000 ppm.

Da das CO im Blut fast vollständig an Hämoglobin gebunden ist (hohe Affinität, niedriger Partialdruck), wurden die COHb-Werte bestimmt (gaschromatographisch); sie lagen zwischen 1 % und etwa 70 %.

Vor und während der Versuche wurden mehrere Herz- /Kreislaufparameter fortlaufend registriert (Blutdruck (PAS, PAD), Herzfrequenz (HFR), Koronardurchblutung (CFL), Enddiastolischer Druck (EDP), Pulmonalarterieller Mitteldruck (PPM), als Kontraktilitätsparameter dp/dt max. (CON)). Daneben wurde der Sauerstoffverbrauch des Herzens (VO_2), der arterielle bzw. venöse Sauerstoffgehalt (ARO_2 bzw. VEO_2) und die Arteriovenose Sauerstoffdifferenz (AVD/AVO/$AVDO_2$) bestimmt.

COHb-WERTE

Aus der Literatur hinlänglich bekannt ist der exponentielle Verlauf, mit dem sich bei gegebener CO-Konzentration ein COHb-Gleichgewicht einstellt. Demnach war für die Invasionsphase ein weitgehend linearer Anstieg zu erwarten.
Die "Nullwerte" vor CO-Angiftung lagen bei 1 % COHb und so im physiologischen Bereich der endogenen COHb-Bildung (vergl. 1.2.3.,S.19).

Der Anstieg des koronararteriellen COHb erfolgte während der Beobachtungszeit mit einer hohen linearen Regression (z.B. 0,99 bei Vers. 4, Abb. 30; vergl. Abb. 21-26, S.105ff und 30/32, S.113ff).
Die graphische Extrapolation der Meßwerte zum Ausgangspunkt zeigte einen geradlinigen Verlauf bei allen Versuchen.

Die coronarvenösen und besonders die peripher venösen COHb-Werte lagen zum Teil deutlich unter den arteriellen; die Abweichungen waren bei hoher CO-Konzentration in der Atemluft größer.
Die graphische Extrapolation der Meßwerte ergab insbesondere bei Versuch 6 (Abb.26/2, S.110) eine "bauchige" Verringerung der peripher-venösen COHb-Werte gegenüber den koronararteriellen.
Einschränkend ist zu sehen, daß gerade hier die Meßwerte eine große Streuung zeigten und der untere Kurvenabschnitt extrapoliert wurde.
Dies vorausgesetzt, kann bei Betrachtung der Mittelwerte dieser Abb. entnommen werden, daß die peripheren COHb-Werte erst mit einer Zeitverzögerung von einigen Minuten (ca.3 Min) die Höhe der arteriellen erreichen. Zum gleichen Zeitpunkt können die peripheren COHb-Werte erheblich unter den arteriellen liegen.
Erst nach mehreren Minuten (ca. 15 Min.) ist eine Angleichung der Werte anzunehmen.
Hier spiegeln sich Verteilungsphänomene des Kreislaufs wieder, die bei Blutabnahme für und Bewertung von COHb-Bestimmungen berücksichtigt werden müssen. Es ist sicherzustellen, daß die COHb-Werte zum jeweiligen Zeitpunkt repräsentativ für das untersuchte Organ, bzw. die zu bewertende Wirkung sind.

SAUERSTOFFGEHALT

Der Sauertoffgehalt des Blutes änderte sich durch die CO-Exposition (vergl. Tab.6, S.118ff).
Der arterielle Sauerstoffgehalt (ARO_2) nahm deutlich ab, während der venöse (VEO_2) nahezu unverändert blieb.
Die Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD) war entsprechend verringert (vergl. Abb.19, S.103 sowie 30-33, S.113ff). Dabei entsprach die Abnahme der AVD der Zunahme des COHb.
Der Sauerstoffverbrauch änderte sich nicht wesentlich (leichte Zunahme bei ebenfalls leichtem Anstieg der Herzfrequenz).
Dies steht in Einklang mit der bereits in Ruhe bekannt hohen Ausschöpfung des Sauerstoffgehaltes, die als wesentliche Angebotssteigerung nur die vermehrte Durchblutung zuläßt. Die Kompensation muß sofort erfolgen, da das Herz nicht über O_2-Reserven verfügt.

KORONARE DURCHBLUTUNG

Der koronare Blutfluß (CFL) zeigte in allen Versuchen mit CO-Anstieg eine deutliche Erhöhung (lineare Regression ca. 0,9).
Mit steigender CO/COHb-Konzentration nahm auch CFL zu (Abb.18, S.102; 30, 32 S.113ff).
Der CFL-Anstieg erfolgte ohne erkennbare Verzögerung, d.h. bereits eine geringe Erhöhung des COHb führte zu einem meßbaren CFL-Anstieg; eine Wirkungsschwelle war nicht nachweisbar. Dies entspricht der am Herzen kaum vorhandenen O_2-Reserve.
Die CFL-Erhöhung war offenbar auch von der Anstiegsgeschwindigkeit des COHb abhängig; schnelle Anflutung führte zu einem stärkeren CFL-Anstieg. Hier muß allerdings neben dem COHb auch der HFR-Anstieg berücksichtigt werden.
Der Anstieg des CFL gleicht das geringere Sauerstoffangebot durch den verminderten Sauerstoffgehalt aus.
Bei Abfall des COHb sind sinngemäß umgekehrte Reaktionen wie bei der Invasion zu erwarten. Im Versuch 5 kehrte CFL trotz Bestehenbleibens einer CO-Exposition von 78 ppm und COHb-Werten von etwa 10 % im Verlauf von 2 Stunden auf den Ausgangswert vor Belastung zurück.
Während also bei Angiftung CFL sehr empfindlich und COHb-abhängig reagiert, müssen bei längeren Expositionen mit geringer Konzentration auch andere Kompensationsmechanismen in Betracht gezogen werden.
(Bekannt sind Erhöhung von 2,3-Diphosphoglycerat, Erhöhung der Erythrocytenzahl).

ÜBRIGE PARAMETER

Die Herzfrequenz (HFR, Abb.11, S. 96), Kontraktilität (CON, Abb. 15, S.99) und Blutdruck (PAS, PAD, Abb. 8-10, S.93-95) veränderten sich bei den niedrigen CO-Konzentrationen nur unwesentlich; bei den höheren Konzentrationen waren die Zunahmen deutlicher.
Aus der Literatur ist ein durch Beta-Blocker hemmbarer Frequenzanstieg bekannt, sodaß hier eine Sympathikusstimulierung anzunehmen ist (234).

Im Versuch 3 trat bei ca. 35 % COHb eine Abnahme der HFR auf (Abb.14, S.98). Kurz darauf folgte, bei weiter ansteigendem CFL, eine Verminderung von GON und Blutdruck. Hier müssen bereits Schadwirkungen in Betracht gezogen werden.

Der Blutdruck zeigte in allen Versuchen eine Erhöhung, die mit steigender CO-Konzentration zunahm. Eine derartige "pressorische" Reaktion ist als Hypoxiefolge bekannt.
Bei Hypertonikern, bzw, Grenzwerthypertonikern ist daher eventuell eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erwarten.

Während diese Reaktion bei akuter Einwirkung nach Expositionsende abklingt, muß bei langfristiger bzw. chronischer Einwirkung mit einer Stabilisierung z.B. über Niveauanhebung der sog. "Blutdruckzügler" oder Fixierung durch arteriosklerotische Veränderungen gerechnet werden.

Über Wirkungen chronischer, niedriger CO-Konzentrationen können die hier zugrundeliegenden Versuche keine Aussagen zulassen.
Eine Klärung wäre insbesondere im Hinblick auf Auswirkung bei entsprechenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Koronare Herzkrankheit, Hypertonie) oder Belastungen (Raucher, Berufe, Umwelt) wichtig.

Der Lungengefäßwiderstand zeigt ein unterschiedliches Verhalten ohne einfache Beziehung zum COHb. Versuch 4 zeigte bei schnellem Anstieg des COHb auf etwa 10 % einen leichten Abfall von PPM. Unter Hyoxie ist im Gegensatz zum Koronargefäßsystem an der Lunge eine Gefäßkonstriktion zu erwarten. Dies hat zur Folge, daß nicht belüftete Lungenabschnitte von der Perfusion ausgeschlossen werden. Der PPM-Anstieg im Versuch 5 und 6 ist daher als CO-bedingte Hypoxiereaktion erklärbar.

3.2. Beschreibungen zu den Abbildungen 8 - 33

ABBILDUNG 8 (PAS) : Systolischer Blutdruck (PAS) Abb. 8 : Hier fällt lediglich für Versuch 6 (gestrichelt, Dreiecksymbol) ein deutlicher Anstieg auf. Der Anstieg der gestrichelten Kurve ist durch den vergleichsweise gespreizten Ordinatenmaßstab übertrieben.
Der Anstieg des systolischen Blutdruckes bei Versuch 6 mit 8000 ppm CO zeigt eine lineare Regression ($r = 0,89$) und entspricht so der Erwartung eines Blutdruckanstieges mit ansteigendem COHb, das in dieser Phase ebenfalls streng linear von 10 % COHb auf etwa 45 % COHb anstieg. Bei der höchsten Konzentration (3.Versuch, durchgezogene Linie mit Y-Symbol) von 12000 ppm CO tritt diese Wirkung anscheinend nicht auf. Da der diastolische Blutdruck und noch deutlicher die Herzfrequenz sogar eine deutliche Abnahme zeigten, wurde dieser Versuch in Abb. 14 noch einmal getrennt dargestellt und genauer analysiert.

ABBILDUNG 9 (PAD) : Diastolischer Blutdruck (PAD), Abb.9 : Gleiche Verhältnisse wie beim systolischen Blutdruck. Für den Abfall bei Versuch 3 vergl. Abb. 14. Der Anstieg der punktierten Linie ist wieder durch den anderen Maßstab bedingt; hier handelt es sich um einen Anstieg um 4 % mit einer linearen Regression von 0,46.

ABBILDUNG 10 (AMP) : Arterieller Mitteldruck (AMP), Abb. 10 : Bei höherer Konzentration deutliche Zunahme, der Steigerung von PAS und PAD entsprechend.

ABBILDUNG 11 (HFR) : Herzfrequenz (HFR) Abb. 11 : Insgesamt leichter, bei höheren Konzentrationen deutlicherer Anstieg. Im Versuch mit der höchsten Konzentration von 12000 ppm findet sich überraschend ein deutlicher Abfall. Die folgende Abb. 14 zeigt, daß es sich hier um einen Darstellungseffekt handelt. Der Abfall der punktierten Kurve beträgt 1 % mit einer linearen Regression von 0,27. Versuch 4 und 6 zeigen einen Anstieg von 2 bzw. 4 % bei einer linearen Regression von 0,6 bzw. 0,8. Das entspricht im Versuch 6 etwa einem Anstieg von 10 Schlägen pro Minute (bpm) bei einem COHb-Anstieg von 35 % (10 % auf 45 %) also etwa 3 bpm für je 10 % COHb. Deutlicher ist der Anstieg im Versuch 1 von 30 bpm bei einem Anstieg des COHb von etwa 1 auf 15 % entsprechend also etwa 20 bpm pro 10 % COHb-Anstieg. Hierbei spielt wahrscheinlich das doch deutlich unterschiedliche Ausgangsniveau eine die Reaktion modifizierende Rolle.

ABBILDUNG 12 (AFP) : Amplitudenfrequenzprodukt (AFP) Abb. 12 : keine besonderen Änderungen. Ansteigende Tendenz mit Zunahme bei Dosissteigerung. Der Anstieg erfolgt vor allem durch Zunahme des Blutdruckes.

ABBILDUNG 14 (Versuch 3) : Einzeldarstellung Versuch 3, Abb. 14 : Die Abbildung zeigt im oberen Teil die Ausgleichsgerade der arteriellen COHb-Konzentration und dazu untereinander die übrigen Parameter. Die Darstellung macht deutlich, daß es zunächst wie bei den übrigen

Versuchen auch zu dem erwarteten Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck kommt. Wie in der Literatur von Affen und Ratten bereits beschrieben (234) folgt auf eine anfängliche Tachykardie bei hohen COHb-Werten eine Bradykardie. Für Affen ist diese Wirkungsumkehr ab 40 % COHb angegeben, soll jedoch bei Hunden erst später auftreten (234,S.100). Im vorliegenden Falle kommt es bereits bei etwa 40 % COHb zu einem deutlichen Abfall der Herzfrequenz. Bei etwa 65 % COHb geht dieser Abfall in einen flacheren Verlauf über. Dieser zweite Knick findet eine Entsprechung im Verhalten des Blutdruckes. Der Blutdruck zeigt in dieser Darstellung den erwarteten Anstieg. Dieser erfolgt bis zu einer COHb-Konzentration von etwa 65 % und ist begleitet von einer Abnahme der Blutdruckamplitude, vor allem durch Anstieg des diastolischen Druckes. Bei 65 % COHb erfolgt dann ein steiler Blutdruckabfall. Einen etwa dem Blutdruckverhalten gleichförmigen Verlauf zeigt die Kontraktilität (der Kontrollstatus wird allerdings von CON nicht unterschritten).

ABBILDUNG 15 (CON) : Kontraktilität (CON) Abb. 15 : Versuch 5 (punktierte Kurve, 78 ppm CO) zeigt praktisch keine Veränderung, die leichte Abnahme der Ausgleichsgeraden beträgt etwa 1 % bei einer linearen Regression von minus 0,2. Die übrigen Versuche zeigten durchweg eine dosisabhängige Zunahme. Bei Versuch 6 (8000 ppm) beträgt sie etwa 35 % bei einer linearen Regression von 0,93 (COHb-Bereich 10-45 %). Versuch 3 mit 12000 ppm zeigt wie bereits bei Blutdruck und Herzfrequenz einen 2 phasigen Verlauf, der in dieser Abbildung nicht deutlich wird. In Abb. 14 ist die Kontraktilität analog dargestellt und dort ist zu sehen, daß bis 65 % COHb ein Anstieg erfolgt, der dann mit scharfem Umschlag in einen Abfall übergeht, begleitet von einer Blutdrucksenkung. Der Anstieg bis zum Umschlagpunkt verläuft etwas steiler als bei 8000 ppm, so daß hier offenbar auch eine Dosisabhängigkeit besteht.

ABBILDUNG 16 (EDP) : Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck (EDP) Abb. 16: Die Kurven-verläufe zeigen keine wesentliche Veränderungen, bei allgemeiner Tendenz zu einem leichten Absinken dieses Druckwertes, was wohl auf den Anstieg der Kontraktilität zurückzuführen sein dürfte. Das Ausmaß beträgt etwa 10 % mit einer linearen Regression von 0,5 - 0,6. Die etwas stärker erscheinende Tendenz bei Versuch 5 (punktiert) ist wieder auf den anderen Maßstab zurückzuführen. Versuch 3 zeigt als einziger eine steigende Tendenz. Dies ist durch den leichten Anstieg nach der 9.-10. Minute als Folge des Absetzens der CO-Exposition zu verstehen.

ABBILDUNG 17 (PPM) : Pulmonalarterieller Mitteldruck (PPM) Abb. 17: Uneinheitliches Bild mit zum Teil stark streuenden Werten (Versuch 2 und 3). Auffällig ist ein linearer Anstieg während der Exposition mit 78 ppm CO um über 30 % mit einer linearen Regression von 0,95. Versuch 6 mit 8000 ppm zeigt dem gegenüber nur eine etwas deutlicher ansteigende Tendenz als die anderen mit einem Anstieg um etwa 15 % bei linearer Regression von 0,7. Versuch 3 zeigt insgesamt einen deutlichen Abfall um etwa 25 %; auch dieser Verlauf erscheint genauer betrachtet 2-phasig mit einem zunächst etwa geradlinig bis leicht ansteigenden

Anfang und einem dann deutlichem Abfall etwa ab der 6.- 7. Minute, entsprechend einem COHb von etwa 65 % und analog zum Verhalten von Blutdruck und Kontraktilität.

ABBILDUNG 18 (CFL) : Koronare Durchblutung (CFL) Abb. 18: Auffallend ist hier vor allem die Linearität der Veränderungen (r = 0,97 - 0,99). Auch Versuch 5 zeigt noch eine deutliche Tendenz (r = 0,88). Es besteht eine Dosisabhängigkeit. Auffallend ist, daß Versuch 3 mit der CO-Konzentration von 12000 ppm CO keinen steileren Anstieg zeigt als Versuch 6 mit 8000 ppm CO. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß im Versuch 3 das Flowmeßgerät um den absteigenden Ast der linken Koronararterie gelegt war, während im Versuch 6 der Meßkopf am Abgang der linken a. circumflexa lag; die Versorgungsbereiche sind unterschiedlich, so daß sich die Werte nicht direkt vergleichen lassen. Bei Versuch 1-3 wog der versorgte Herzbereich 59 g. Das Gewicht des von der a. circumflexa versorgten Bereiches liegt erfahrungsgemäß etwa 5-10 % höher. Hier ist aber auch zu berücksichtigen, daß bei diesem Versuch nach 3 Minuten eine deutliche Abnahme der Herzfrequenz auftrat. Auffallend ist, daß die Durchblutung bei COHb-Werten von über 70 %. nur etwas mehr als verdoppelt war.

ABBILDUNG 19 (AVD) : Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD) Abb. 19: Versuch 5 (punktiert) zeigt einen bei dem Maßstab etwas stark wirkenden Anstieg, der jedoch nur 7 % des Ausgangswertes mit einer linearen Regression von 0,93 ausmacht und einem leichten Abfall des COHb erntspricht. Alle anderen Versuche zeigen eine Abnahme, die ebenfalls sehr deutlich linear verläuft (Versuch 4:r = - 0,98, Versuch 6:r = - 0,98). Der Abfall ist offensichtlich auch dosisabhängig. Versuch 4 mit 2140 ppm zeigt bei einer COHb-Zunahme vom Ausgangswert auf 10% eine Abnahme der AVD um 10 %, Versuch 6 mit 8000 ppm CO bei einer COHb-Zunahme von etwa 10 auf 45 % COHb eine Abnahme der AVD um 45 % und Versuch 3 mit 12000 ppm fällt um 8 Einheiten (von 14 auf 6), entsprechend etwa 60 % bei einem COHb von über 70 %. Eine Zunahme des COHb um 1 Prozent entspricht also ziemlich genau einer Abnahme der AVD um 1 Prozent. Die Schaltzacken wurden bei V.4-6 gestrichen, bei V.1-3 eingezeichnet. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß von der Meßsystematik her das CO miterfaßt wird, wobei 1 % COHb einer Mindermessung der AVD um 0,22 % entsprechen. Diese Korrektur würde zu einer entsprechenden leichten Verschiebung der Kurven führen.
Die in Klammern gesetzten Werte entsprechen Meßfehlern. Im Versuch 3 wurde nach 10 min die CO Exposition beendet; der Verlauf ist nicht linear (siehe Abb. 14).
Bei Versuch 1 und 2 ergaben sich durch die Blutentnahme Schaltzacken mit zu niedrigen Werten für AVD und VO_2, die hier mitgezeichnet und mitberechnet wurden. Die Ausgleichsgeraden wären daher etwas steiler zu zeichnen. Bei Versuch 4-6 sind die entsprechenden Werte gelöscht, weil dabei die prozentualen Änderungen aus den Ausgleichsgeraden berechnet wurden. Gleiches gilt für Abb. 20, VO_2.

ABBILDUNG 20 (VO_2) : Sauerstoffverbrauch (VO_2) Abb. 20: Versuch 1, 2, 4 und 5 zeigen eine lineare Zunahme (Versuch 4:r = 0,94, bei Versuch 6:r = 0,97). Bei den Konzentrationen um 2140 ppm beträgt die COHb-Zunahme etwa 10 % mit einer Steigerung des VO_2 um etwa 5 %, bei 8000

ppm führt eine Zunahme des COHb von 10 % genau zu einer Zunahme von VO_2 von ebenfalls 10 % . Versuch 5 (punktiert) zeigt eine abnehmende Tendenz um etwa 7 % mit einer linearen Regression von - 0,58. Dies entspricht der ebenfalls leichten Abnahmedendenz der COHb-Werte. Versuch 3 (12000 ppm, Symbol y) zeigt nicht die erwartete dosisabhängige Zunahme sondern sogar eine leichte Abnahme. Eine genauere Analyse ermöglicht Abb. 14, in der die Parameter dieses Versuches als Polygonzug und nicht als Ausgleichsgerade dargestellt sind. Hier wird ein 3-phasiger Verlauf erkennbar. Im ersten Teil bis zur 3. Minute findet sich ein steiler Anstieg von 5 auf 7 ml O_2 pro 100 ml. Dieser Verlauf ist erheblich steiler als der von Versuch 6 mit 8000 ppm und entspricht so der erwarteten dosisabhängigen Zunahme. Zu diesem Zeitpunkt ist ein COHb-Wert von 40 % erreicht. Die Kurve zeigt jetzt bis zur 10. Minute einen Abfall; dieser ist begleitet von einem Absinken der Herzfrequenz bei unverändet weiter ansteigendem koronaren Flow. Bei Minute 10 wird der Abfall noch einmal steiler, in zeitl. Übereinstimmung mit dem zur gleichen Zeit ebenfalls abrupt einsetzenden Abfall des koronaren Flows; dies entspricht dem Absetzen des CO und ist begleitet von einem Blutdruckabfall (syst. und diast.).
Für die in Klammern gesetzten Werte vergl. Abb. 19.

ABBILDUNG 21 (COHb kor.-art.) : COHb-koronararteriell, Abb. 21: Es zeigt sich deutlich der erwartete lineare, dosisabhängige Anstieg. Bei Versuch 5 leichter Abfall entsprechend den Expositionsbedingungen.

ABBILDUNG 22 (COHb-koronar-venös) : Siehe Abb. 24.

ABBILDUNG 23 (COHb-peripher-venös) : Siehe Abb. 24.

ABBILDUNG 24 (COHb Vergleich) : COHb-Werte Vergleich, Abb. 24: Die Überlagerung der arteriellen und venösen Werte zeigt deutlich, daß die venösen Werte tiefer liegen als die arteriellen; die Differenz ist dosisabhängig. Bei Versuch 6 wurden bei beiden Ausgleichsgeraden die Meßwerte zum gemeinsamen Nullpunkt hin ergänzt. Hierbei deutet sich die bauchige Form des venösen Kurvenverlaufes an, die in Abb. 25 noch einmal für Versuch 1 und in Abb. 26/2 für Versuch 6 dargestellt ist.

ABBILDUNG 25 (COHb cor.-art./ per.-ven.) : vergl. ABB. 24

ABBILDUNG 26 (COHb Vergleich Versuch 4-6) : COHb-Werte Versuch 4-6, Abb. 26: Diese Darstellung zeigt die COHb-Konzentrationen koronar-arteriell, koronarvenös und peripherven ös der Versuche 4, 5 und 6. Abb. 26/1 bzw. 26/2 entsprechen den Versuchen 4 und 6 mit 2140 bzw. 8000 ppm CO. Abb. 26/3 entspricht Versuch 5 mit einer gleichbleibenden CO-Belastung von 78 ppm.
Zu Abb. 26/1: Bei Belastung mit 2140 ppm CO, Atemfrequenz 12 pro Minute und Atemzugvolumen 330 ml, Ruhewert 1,2 % COHb fand sich ein linearer Anstieg der COHb-Konzentration von etwas weniger als 1 % COHb pro Minute. Die Werte zeigten bei Doppelbestimmung eine recht gute

Übereinstimmung, lediglich der vierte koronarvenöse untere Wert zeigte eine große Abweichung. Diese Probe war bei der Bestimmung verunglückt, so daß der Wert gestrichen werden muß. Der trotzdem bestimmte Wert wurde zwar eingezeichnet bei den Berechnungen, jedoch nicht berücksichtigt. Im Gegensatz zum ersten Versuchsabschnitt, der die Abb. 22 mit deutlicher Abweichung der venösen Werte geliefert hatte, lagen hier die Werte für koronararterielle, koronarvenöse und peripher venöse Bestimmung weniger deutlich getrennt. Während im ersten Abschnitt das peripher venöse Blut aus der Femoralvene entnommen worden war, konnte hier nur ein kleineres Vorderlaufgefäß für die Blutentnahme benutzt werden, da die Femoralvene für die i.v.-Narkose kanüliert war. Es müssen entsprechend veränderte Kreislauf- und Verteilungsverhältnisse in Rechnung gestellt werden. Die während dieser Zeit gemessenen Veränderungen der übrigen Parameter zeigt die Abb. 27.

Zu Abb. 26/2 diese Abb. zeigt die COHb-Werte des Versuches 6, der mit 8000 ppm CO-Belastung bei Atemzugvolumen von 330 ml und einer Atemfrequenz von 12 pro Min. durchgeführt wurde. Der COHb-Ausgangswert lag arteriell und venös gleich bei etwa 10 % COHb. Die Geraden sind die durch die Mittelwerte der Meßwerte gezeichneten Ausgleichsgeraden. Die Meßwerte sind also jeweils die Endpunkte der an den Meßzeiten eingezeichneten Spannweiten. Die Darstellung entspricht ziemlich gut dem Kurvenverlauf in Abb. 22. und stützt die theoretisch zu erwartende Zeitverschiebung zwischen arteriellen und peripher venösen COHb-Werten. Die größte Differenz der Meßwerte beträgt bei etwa 8 Minuten statt der arteriell gemessenen 38 % COHb nur 30 % COHb im peripher venösen Blut. In diesem Bereich ist jedoch aus dem Kurvenverlauf schon auf eine Abnahme der Differenz zwischen arteriellen und peripher venösen Werten zu schließen. Im Bereich der anzunehmenden max. Abweichung um 5 Minuten sind statt der arteriell zu messenden 27 % COHb peripher venös nur etwa 15 % COHb zu erwarten. Die während des Versuches gemessenen übrigen Parameter zeigt die Abb. 28.

Zu Abb. 26/3: Die Ausgleichsgeraden der CO-Konzentrationen liegen etwas übereinander in einer Staffelung, die die aus der schnellen Angiftung zu erwartenden Unterschiede zwischen coronar-arterieller, coronar-venöser und peripher-venöser COHb-Konzentration wiederspiegelt. Die zu erwartende Angleichung scheint erst recht spät nachweisbar; die Differenzen liegen allerdings im Bereich der Meßwertstreuung.
Die arteriellen Werte liegen zu Beginn über den venösen und sinken dann darunter. Erst nach längerer Zeit findet eine Angleichung statt. Hier deutet sich erwartungsgemäß analog zum verzögerten venösen Anstieg ein beschleunigter arterieller Abfall der COHb-Werte an.

ABBILDUNG 27 (Meßwerte Versuch 4) : siehe ABB: 28

ABBILDUNG 28 (Meßwerte Versuch 6) : Zu Abb. 27 und 28: Die Abbildungen sind bereits weiter oben beschrieben; hier soll noch einmal auf die Meßfehlerbehandlung hingewiesen werden. Die in Klammern gesetzten Werte entsprechen den beschriebenen Meßfehlern durch Ausschaltung des Meßsystemes bei der Blutentnahme. Diese Werte entsprechen genau den Schaltzacken der Schreiberaufzeichnungen und wurden bei den Berechnungen weggelassen.

ABBILDUNG 29 (Meßwerte Versuch 5) : Zu Abb. 29 : Diese Abb. zeigt die entsprechenden Ergebnisse für Versuch 5. Meßfehler ließen sich bei dieser Darstellung nicht erkennen, im Bereich von 0 - 5 Minuten wurde jedoch nur jeder zweite Meßwert eingezeichnet; für die Berechnung der Ausgleichsgeraden wurden jedoch alle Werte verwendet. Ab der 5. Minute ist jeder Meßwert eingezeichnet.

ABBILDUNG 30, 31, 32 : Zu Abb. 30 - 32: Die Darstellungen zeigen für die Versuche 4, 5 und 6 die prozentuale Veränderung der Meßparameter gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn des jeweiligen Versuches. Dieser wurde als Nullpunkt angenommen und aus den jeweiligen Ausgleichsgeraden die Veränderung zum Versuchsende in Prozent berechnet. Die arterielle COHb-Konzentration wurde mit entsprechender Ordinate am rechten Rand eingezeichnet. In die Gerade eingezeichnet wurden die Punkte, bei denen 5, 10 und 15 % COHb erreicht waren. Die Geraden der Meßparameter wurden an diesen Stellen ebenfalls gekennzeichnet (Punkt). Der Nullpunkt entspricht dem Wert zu Versuchsbeginn; die Prozentwerte wurden für die Zeit aus der jeweiligen Ausgleichsgeraden errechnet. Zusätzlich ist der Korrelationskoeffizient angegeben. Die lineare Regression wurde der Ausgleichsgeraden der zugehörigen Werte entnommen.
Deutlich wird die gute Linearität und Bedeutung von CFL, AVD und VO_2.

ABBILDUNG 33 (Zusammenfassung Versuch 4-6) : Abb. 33 stellt eine Zusammenfassung der drei Versuche dar, wobei die eingetragenen Veränderungen zu den Messzeitpunkten T0 bis T5 jeweils die prozentuale Abweichung gegenüber dem Ausgangswert zum Zeitpunkt T0 darstellen. Die zugehörige coronar-arterielle COHb-Konzentration wurde aus der Abb. 26 übertragen, die den gleichen Zeitmaßstab hat. Die zugehörige Ordinate ist am rechten Rand.

ALLGEMEINE LEGENDE ZU DEN KURVEN DER ABBILDUNGEN 8 - 24

Erster Abschnitt (Versuch 1-3): durchgezogene Linien; zweiter Abschnitt (Versuch 4-6): unterbrochene Linien. Versuch 5 wurde hierbei noch einmal durch die gepunktete Darstellung herausgehoben, da für ihn die Ordinate rechts und die Abszisse oben gilt.

o-----o	1. Versuch, 1700 ppm CO
+-----+	2. Versuch, 1700 ppm CO
y-----y	3. Versuch, 12000 ppm CO
◻- - -◻	4. Versuch, 2140 ppm CO
x.....x	5. Versuch, 78 ppm CO
△- - -△	6. Versuch, 8000 ppm CO

ABBILDUNG 8: Systolischer Blutdruck (PAS)

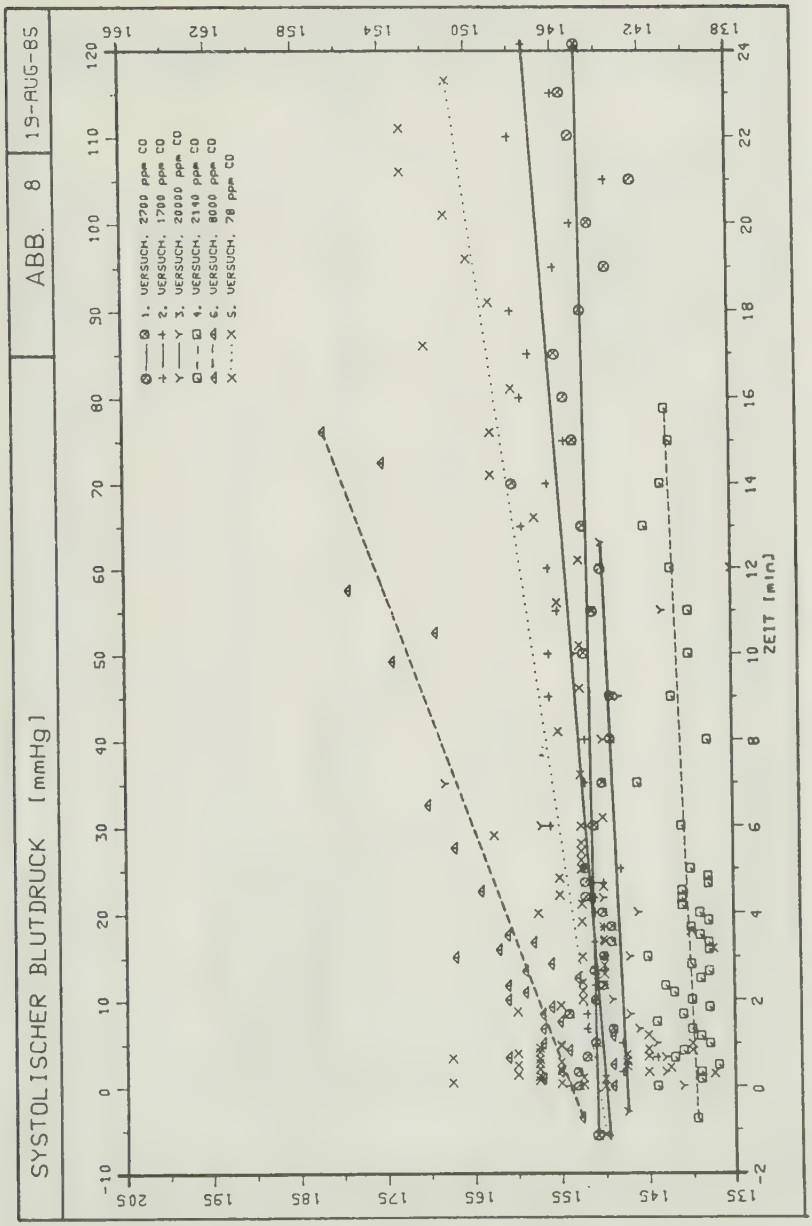


ABBILDUNG 9: Diastolischer Blutdruck (PAD)

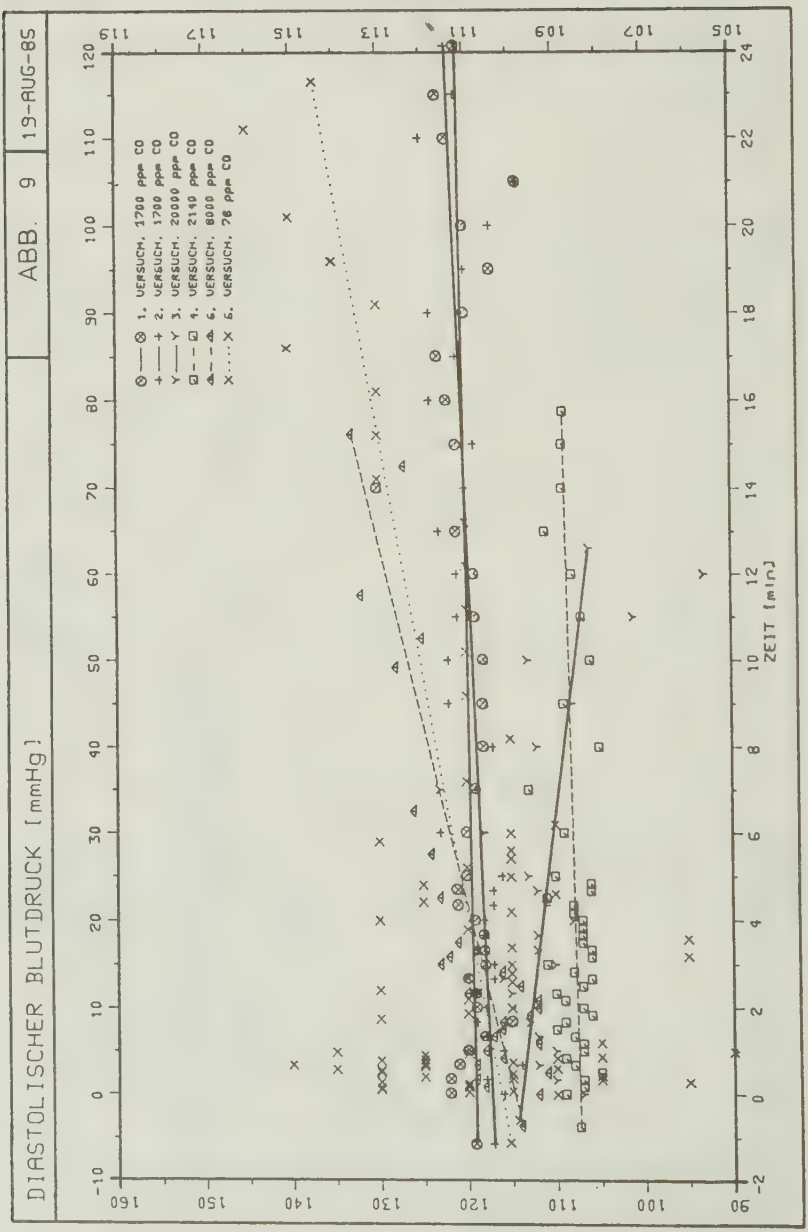


ABBILDUNG 10: Arterieller Mitteldruck (PAM)

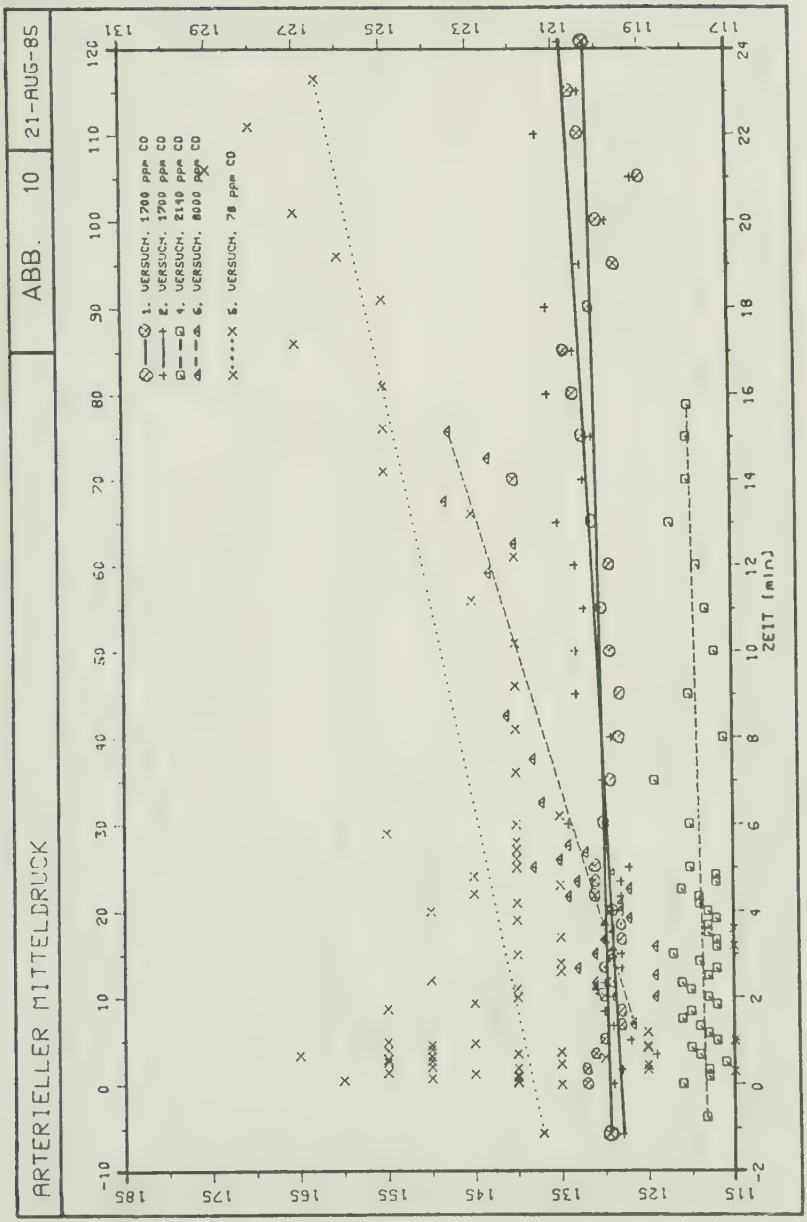


ABBILDUNG 11: Herzfrequenz (HFR)

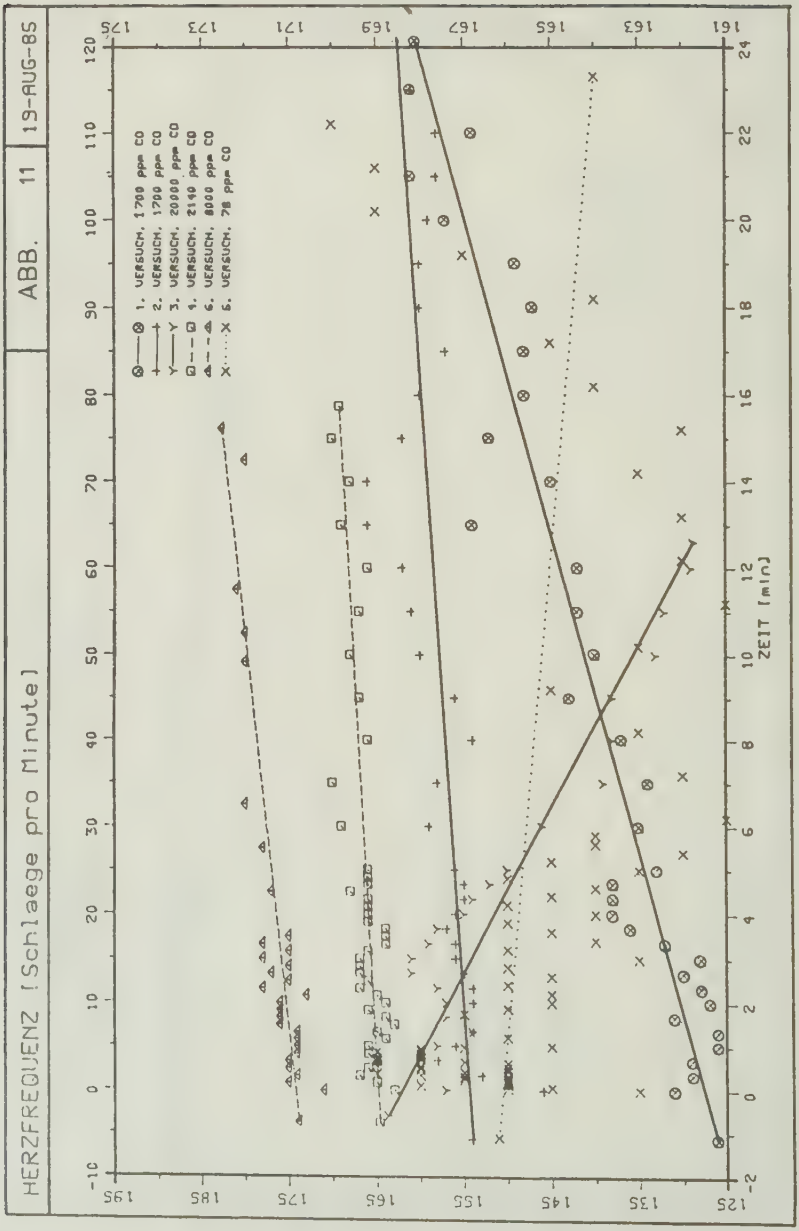


ABBILDUNG 12: Amplitudenfrequenzprodukt (AFP)

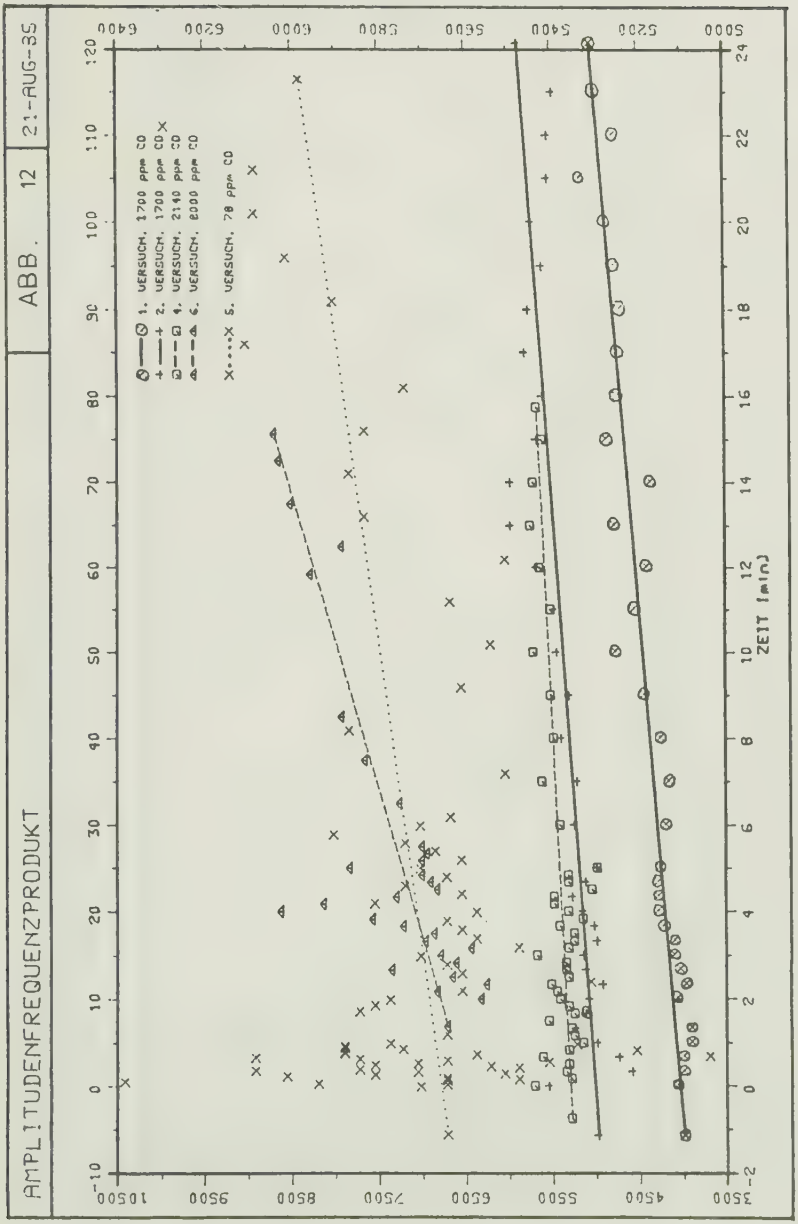


ABBILDUNG 14: Einzeldarstellung Versuch 3

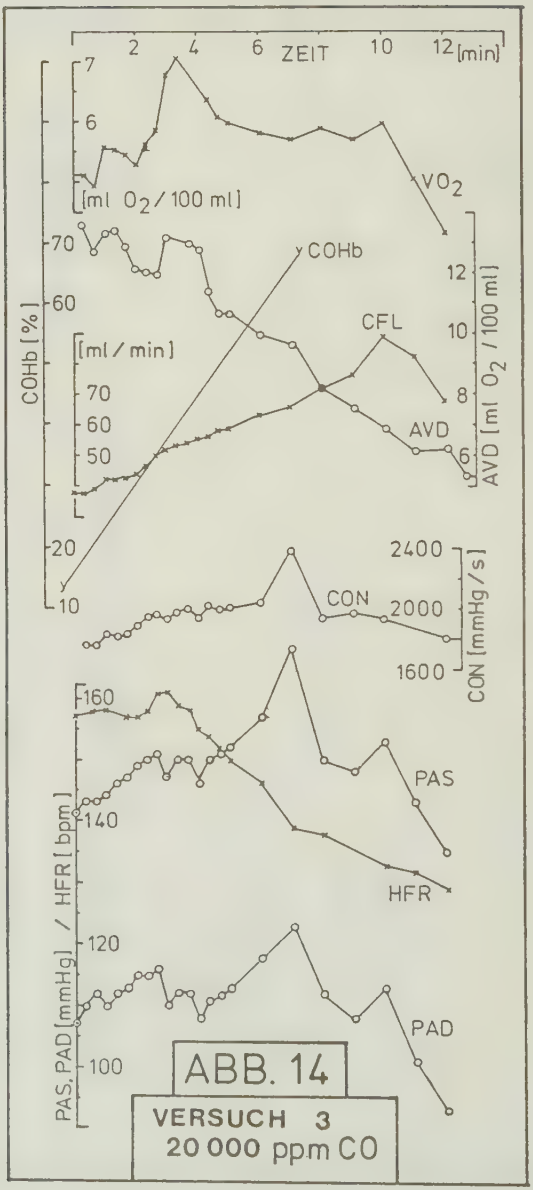


ABBILDUNG 15: Kontraktilität (CON)

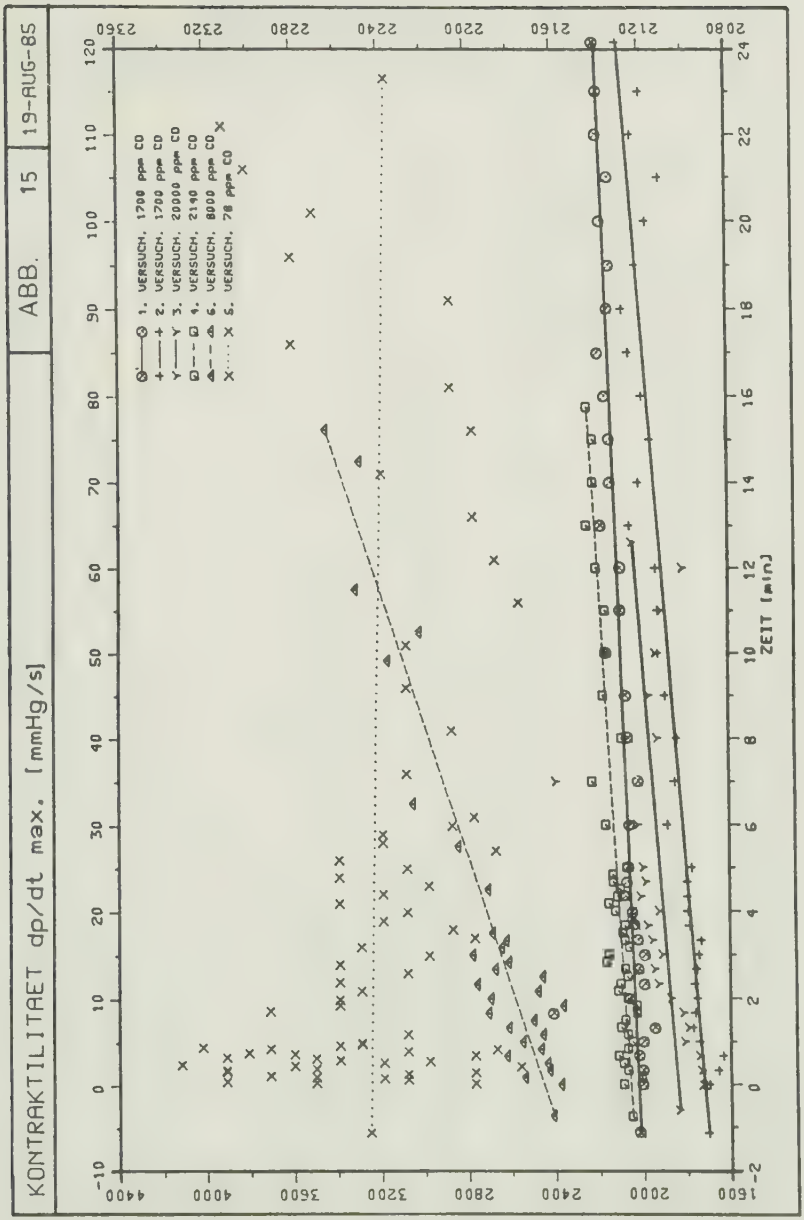


ABBILDUNG 16: Linksventr. Enddiast. Druck (EDP)

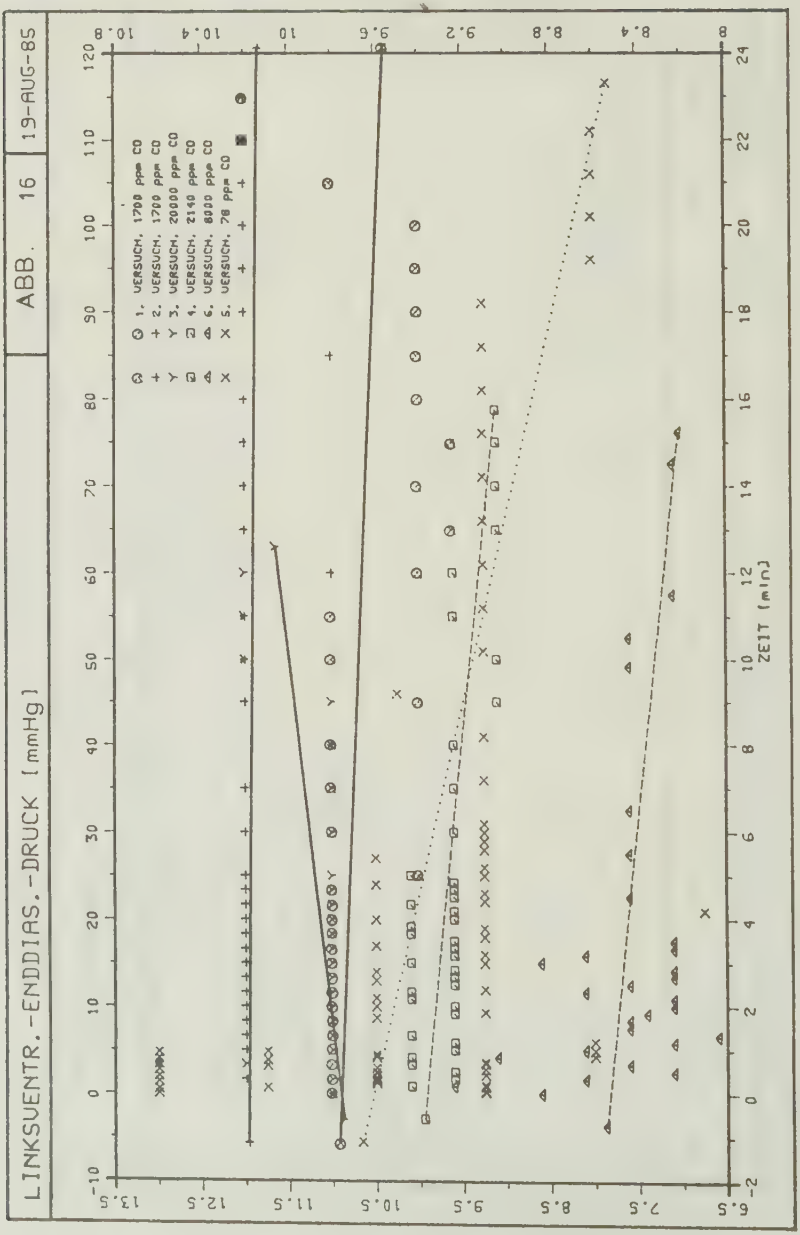


ABBILDUNG 17: Pulmonalarterieller Mitteldruck (PPM)

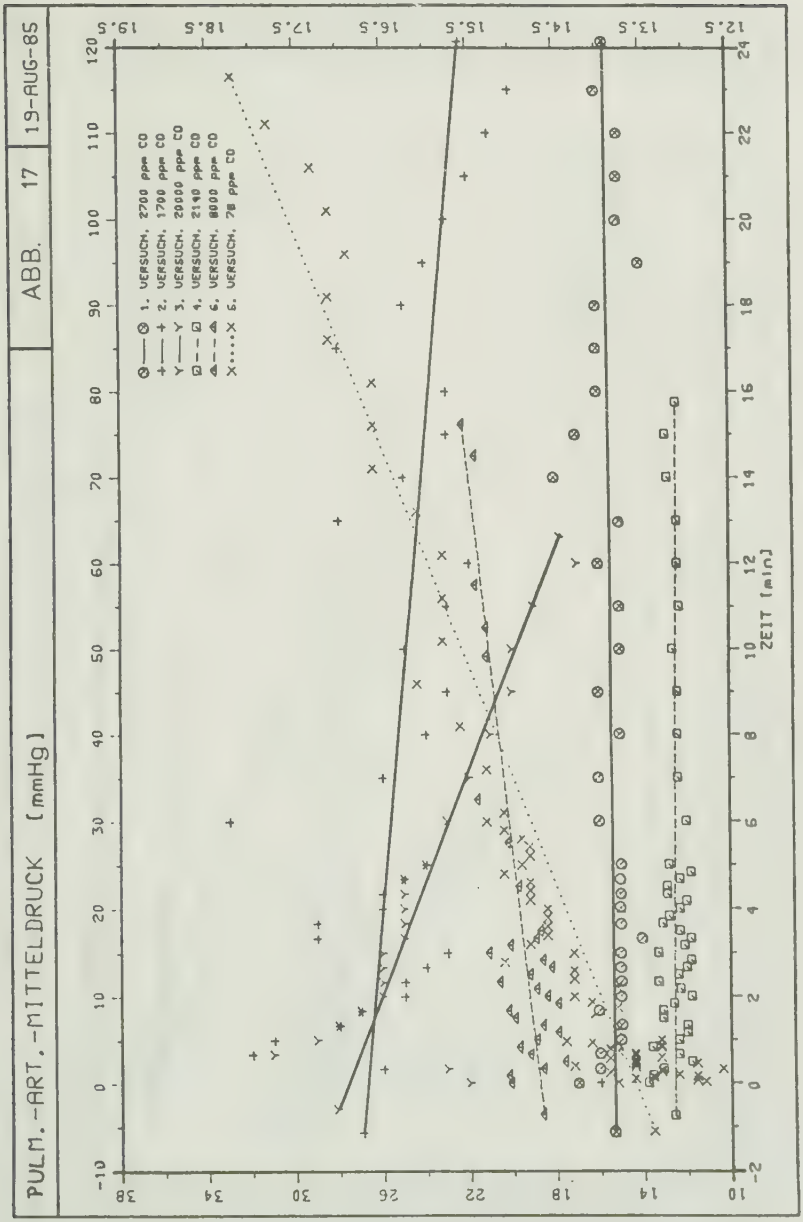


ABBILDUNG 18: Koronare Durchblutung (CFL)

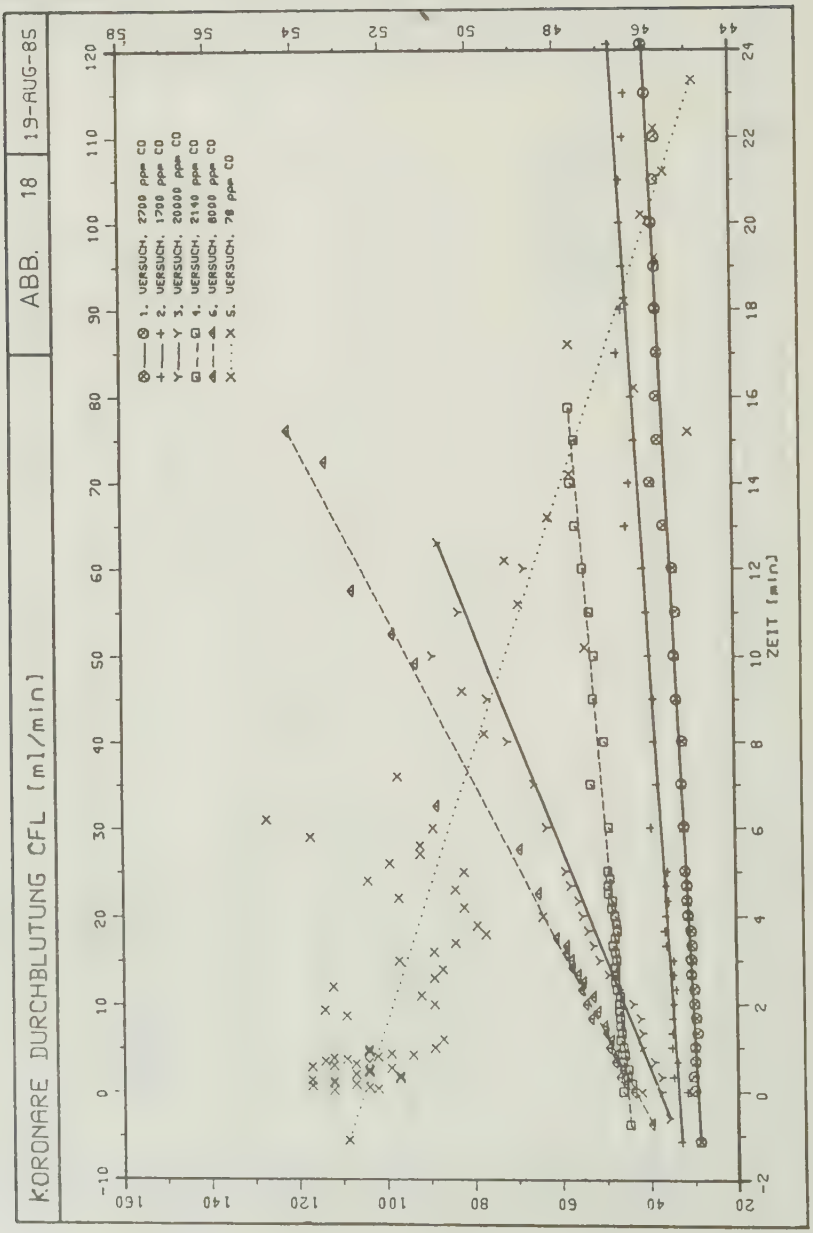


ABBILDUNG 19: Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD)

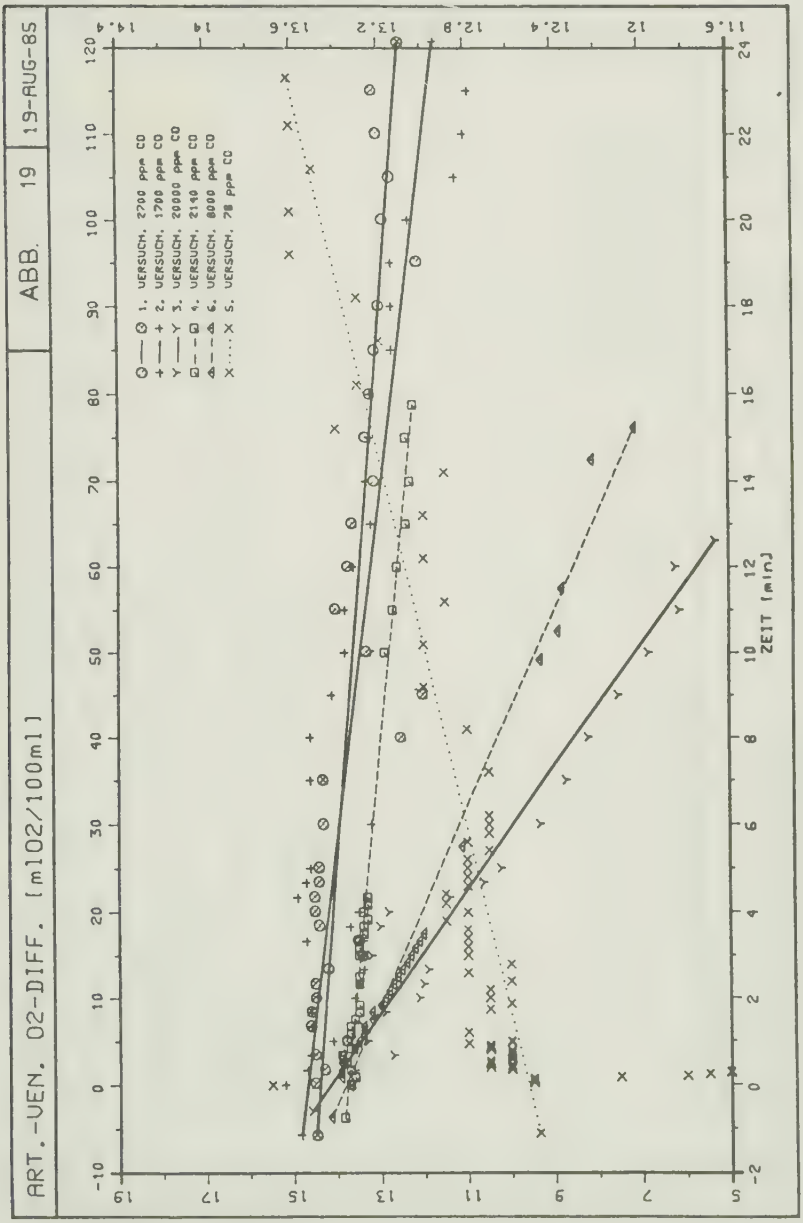


ABBILDUNG 20: Sauerstoffverbrauch (VO_2)

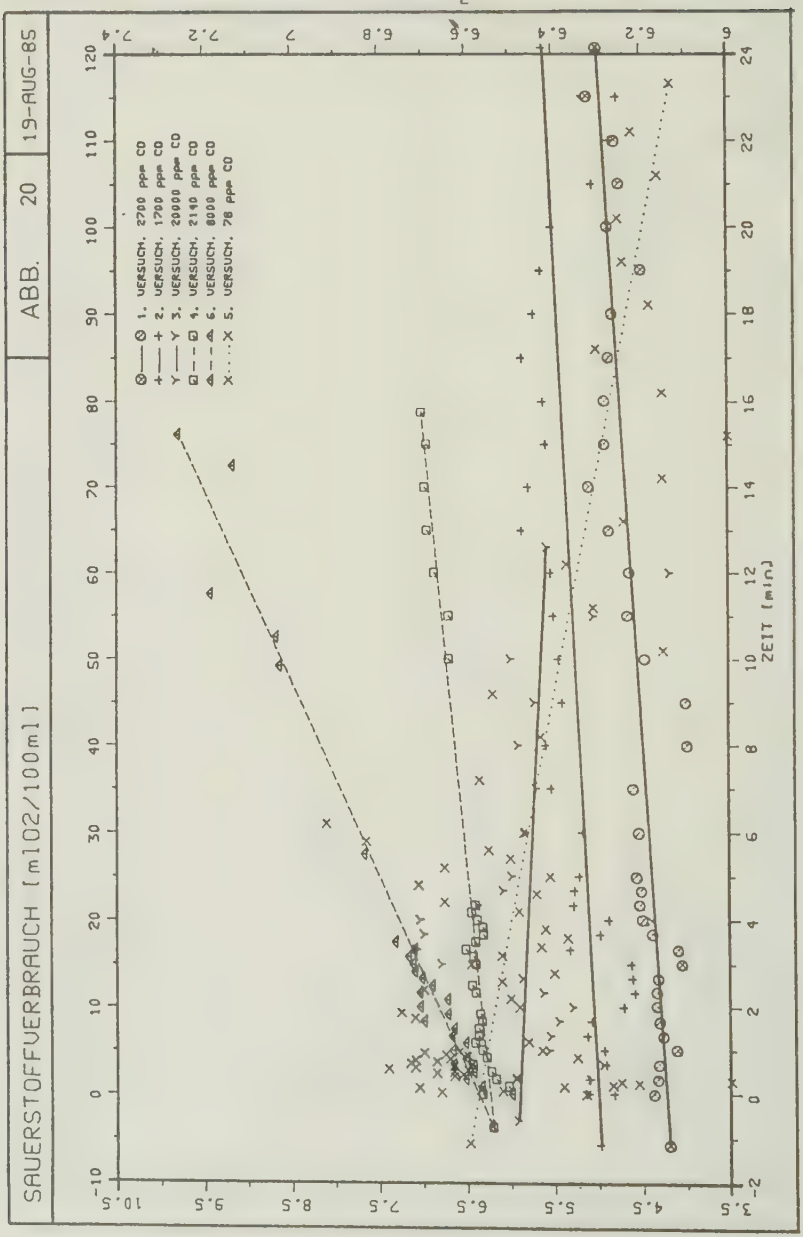


ABBILDUNG 21: COHb koronararteriell

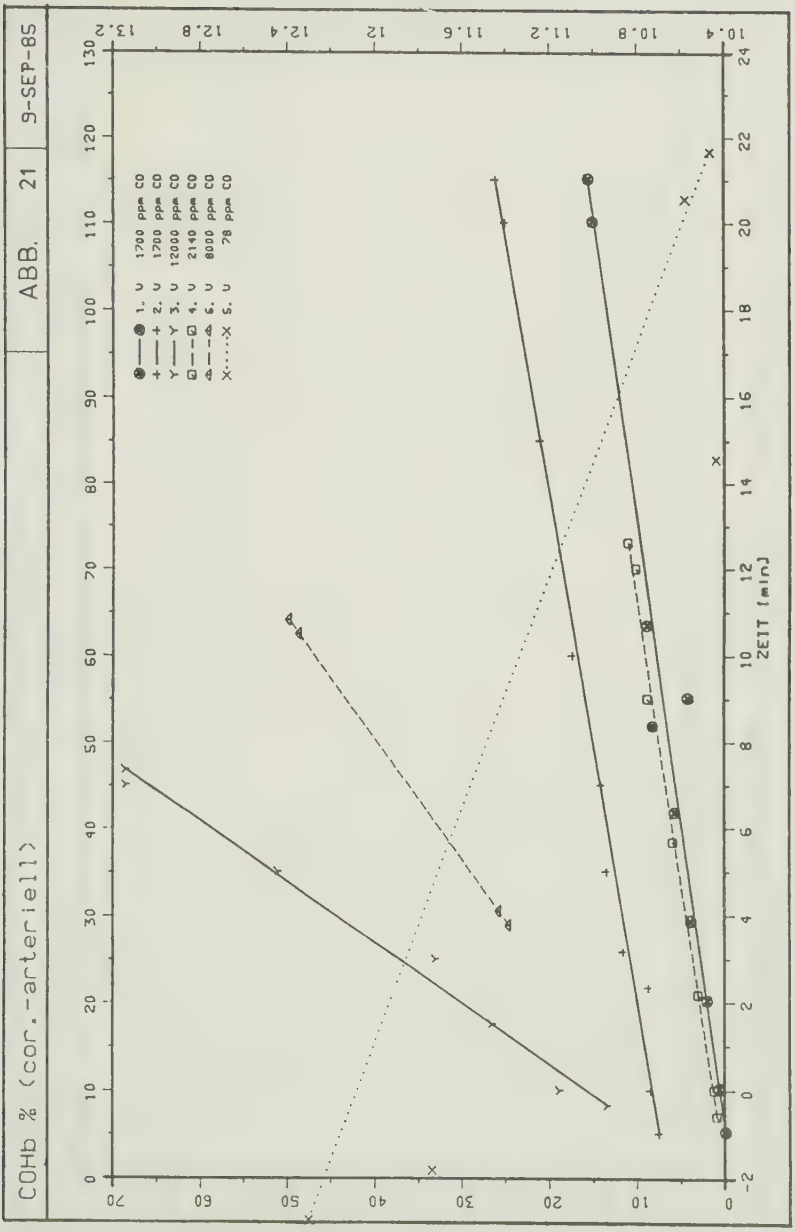


ABBILDUNG 22: COHb koronarvenös

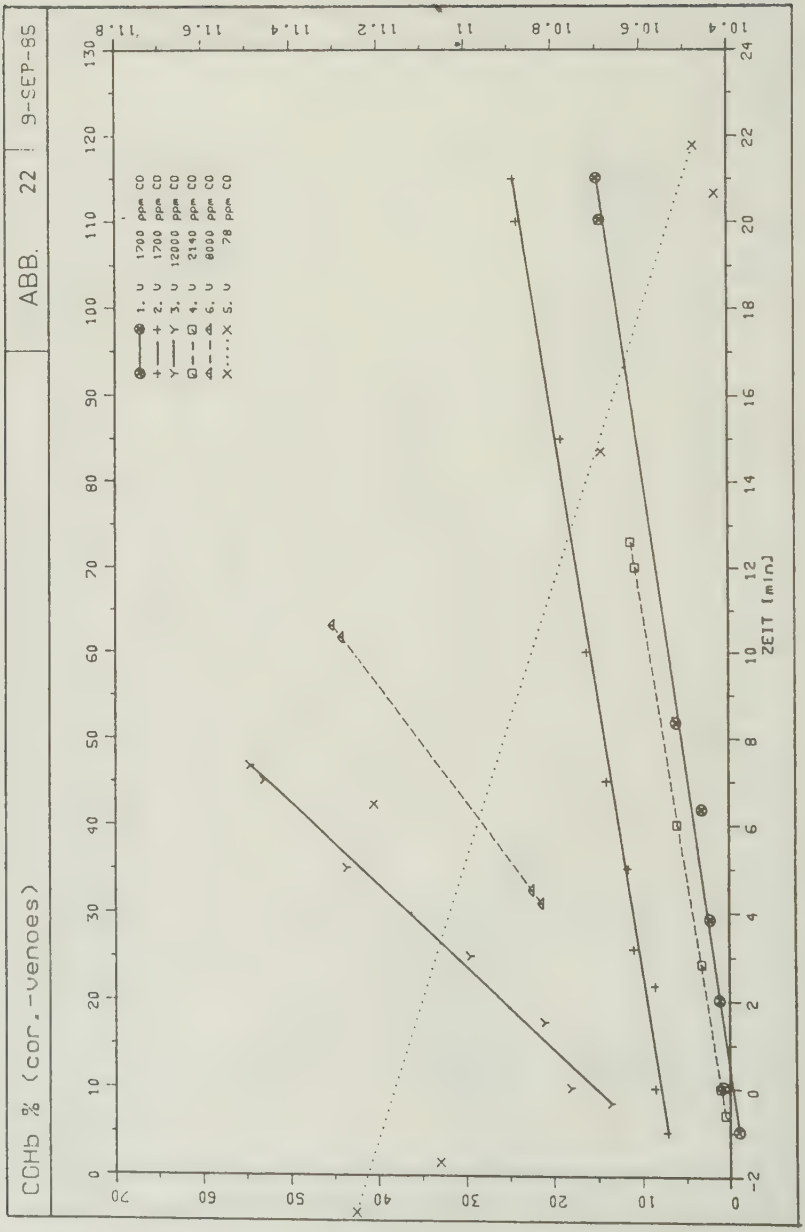


ABBILDUNG 23: COHb periphervenös

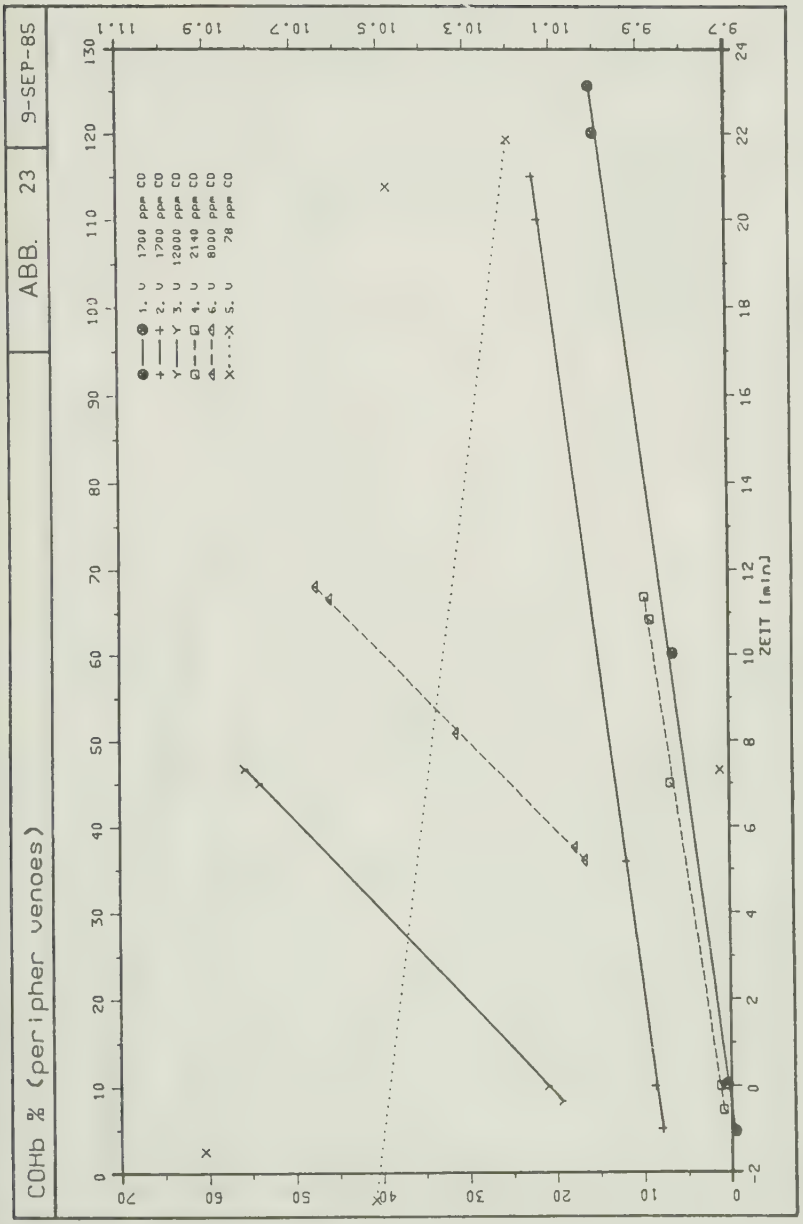


ABBILDUNG 24: COHb Vergleich art./ven. Vers. 1-6

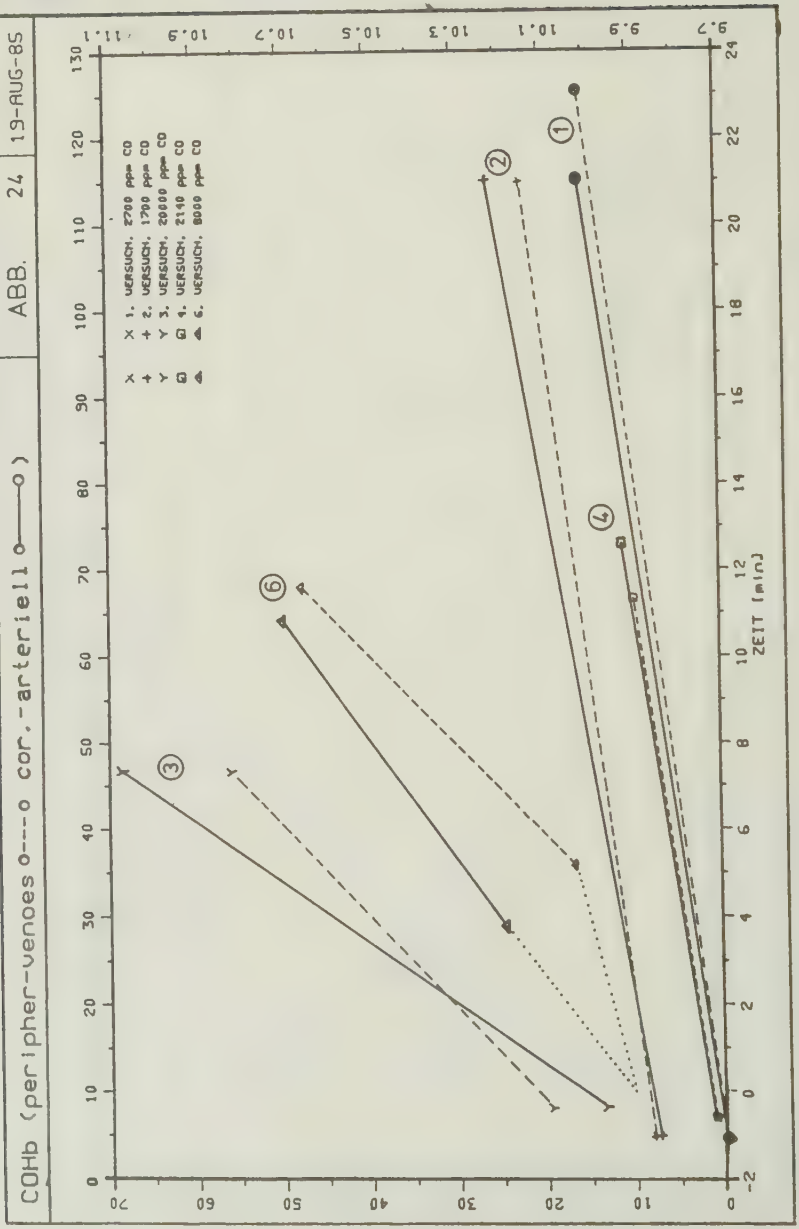


ABBILDUNG 25: COHb Vergleich Vers. 1

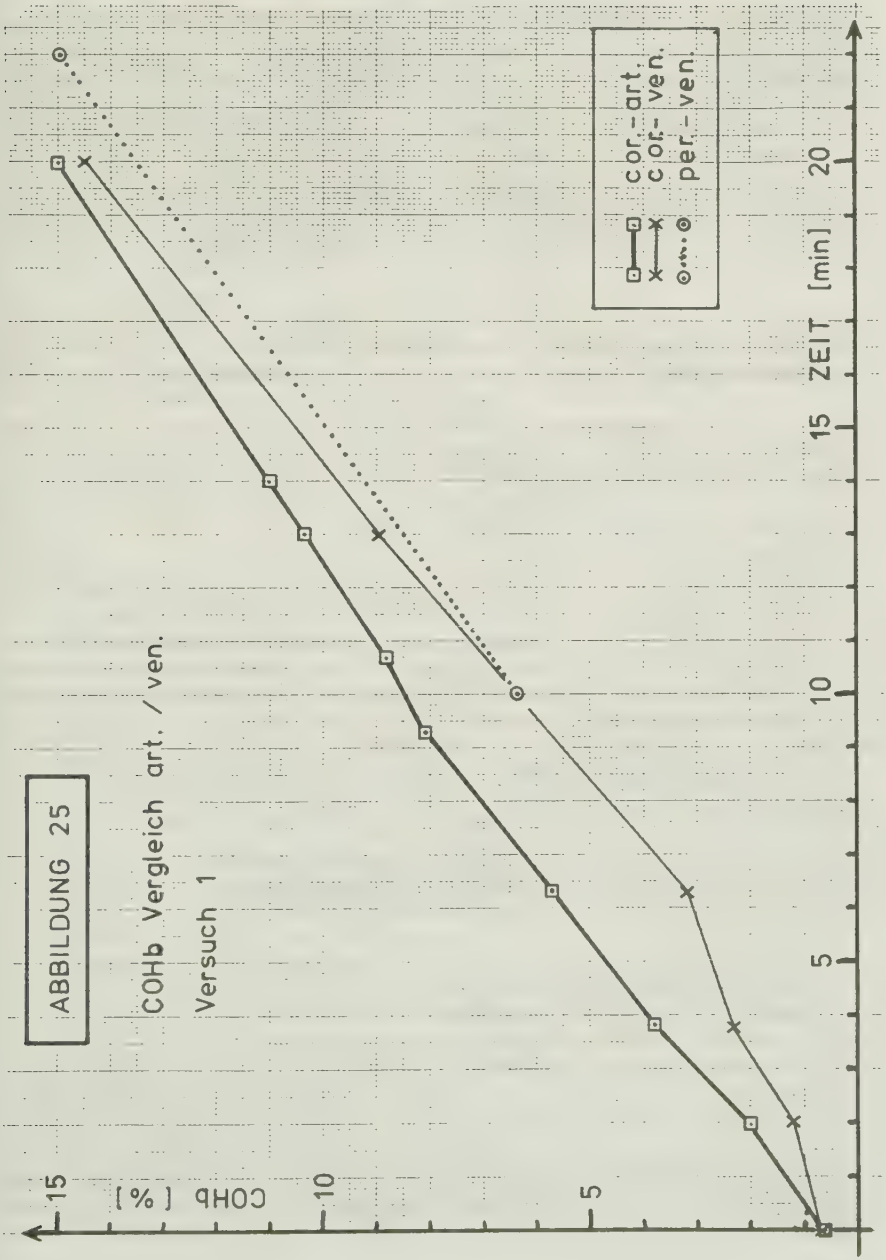
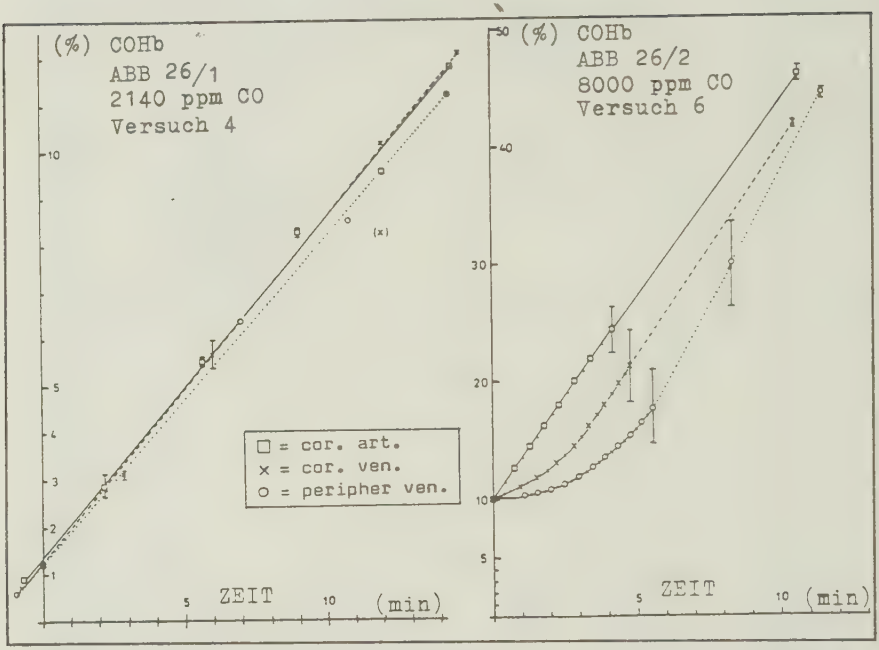


ABBILDUNG 26: COHb Vergleich Vers. 4-6



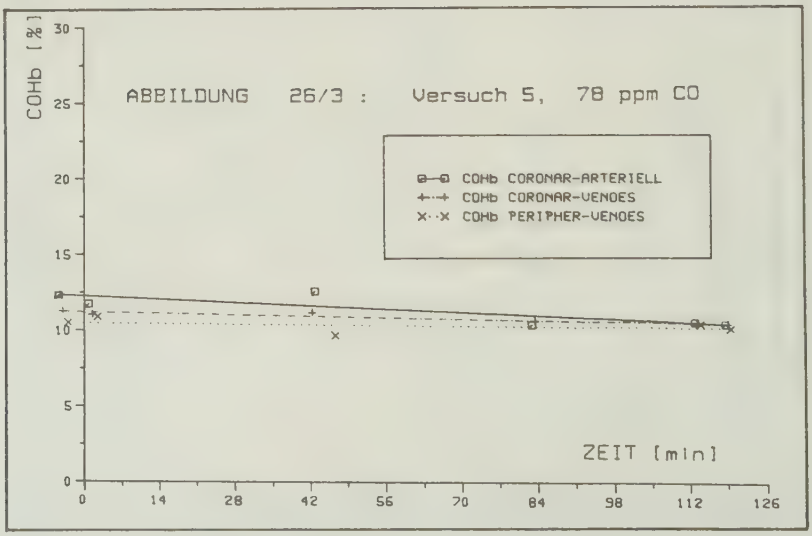


ABBILDUNG 27 / 28: Meßwerte Vers. 4, 6

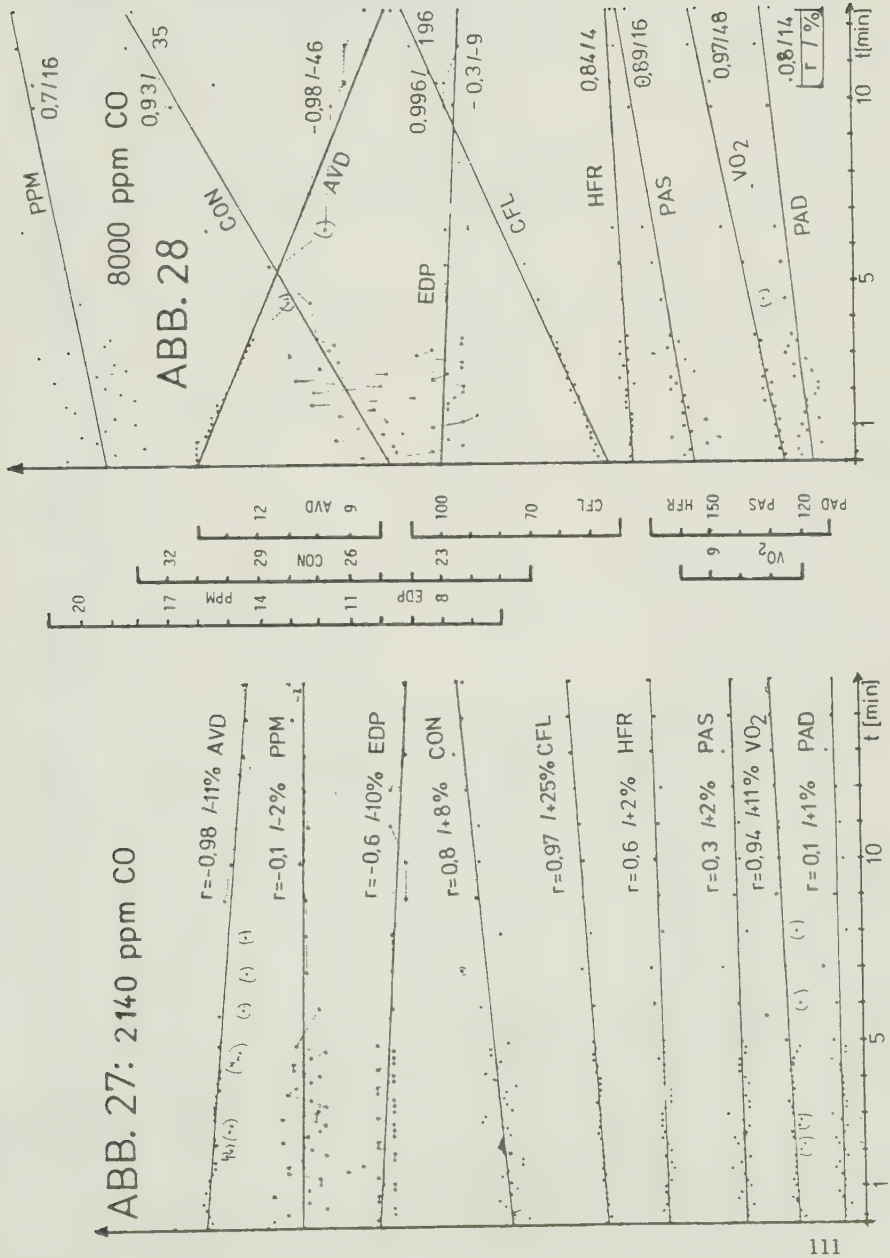


ABBILDUNG 29: Meßwerte Vers. 5

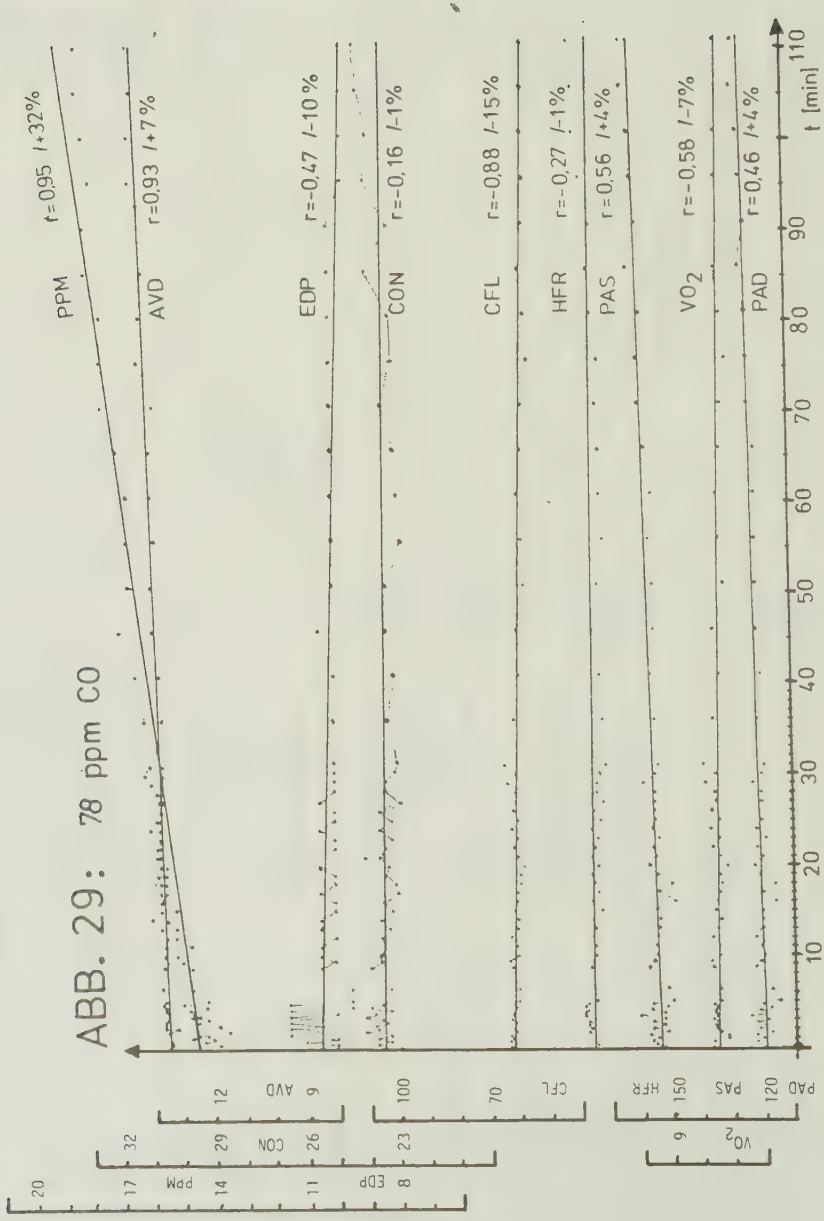


ABBILDUNG 30: Meßwertänderung % Vers.4

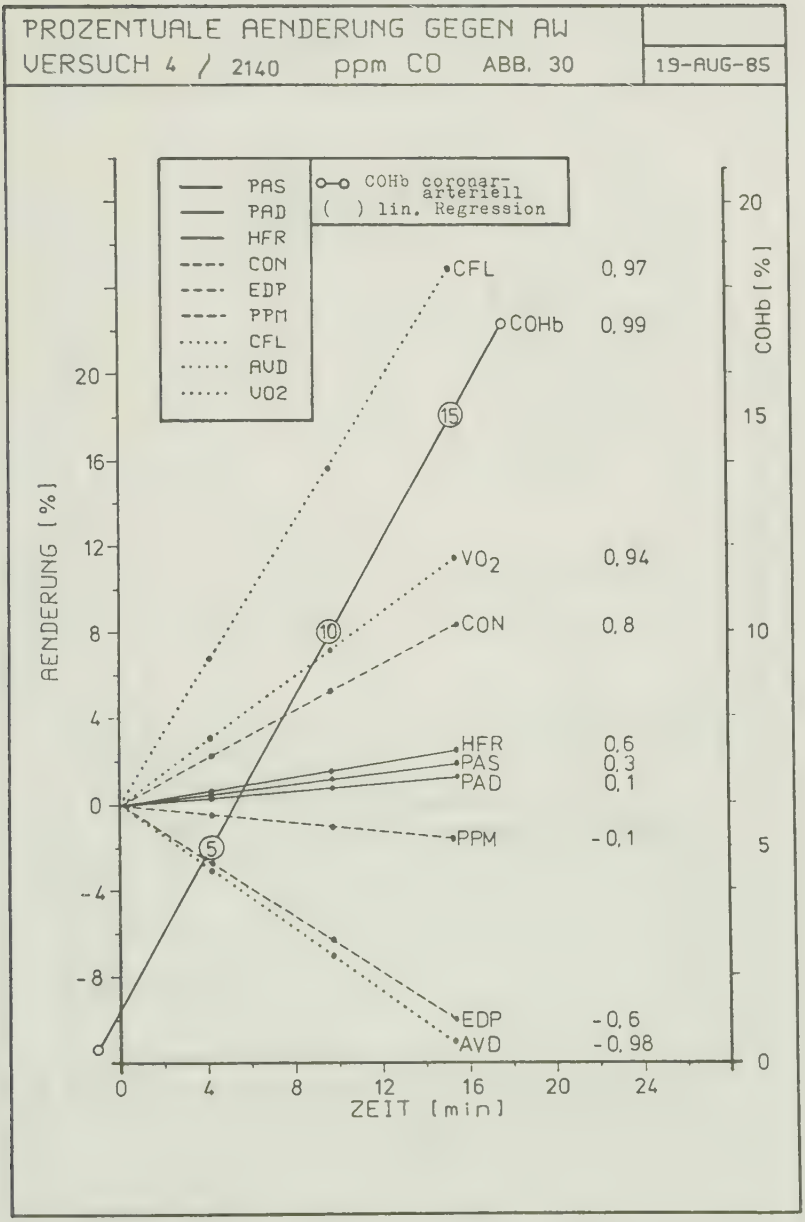


ABBILDUNG 31: Meßwertänderung % Vers.5

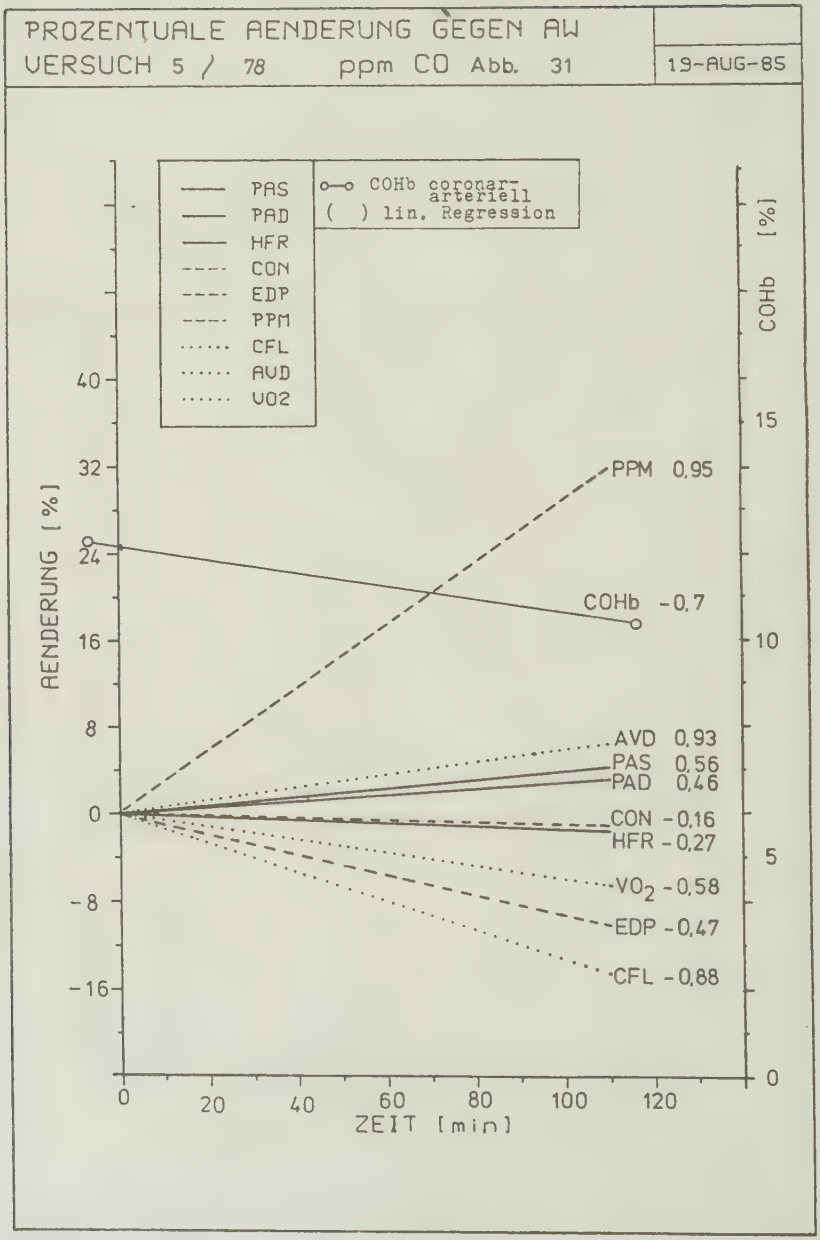


ABBILDUNG 32: Meßwertänderung % Vers.6

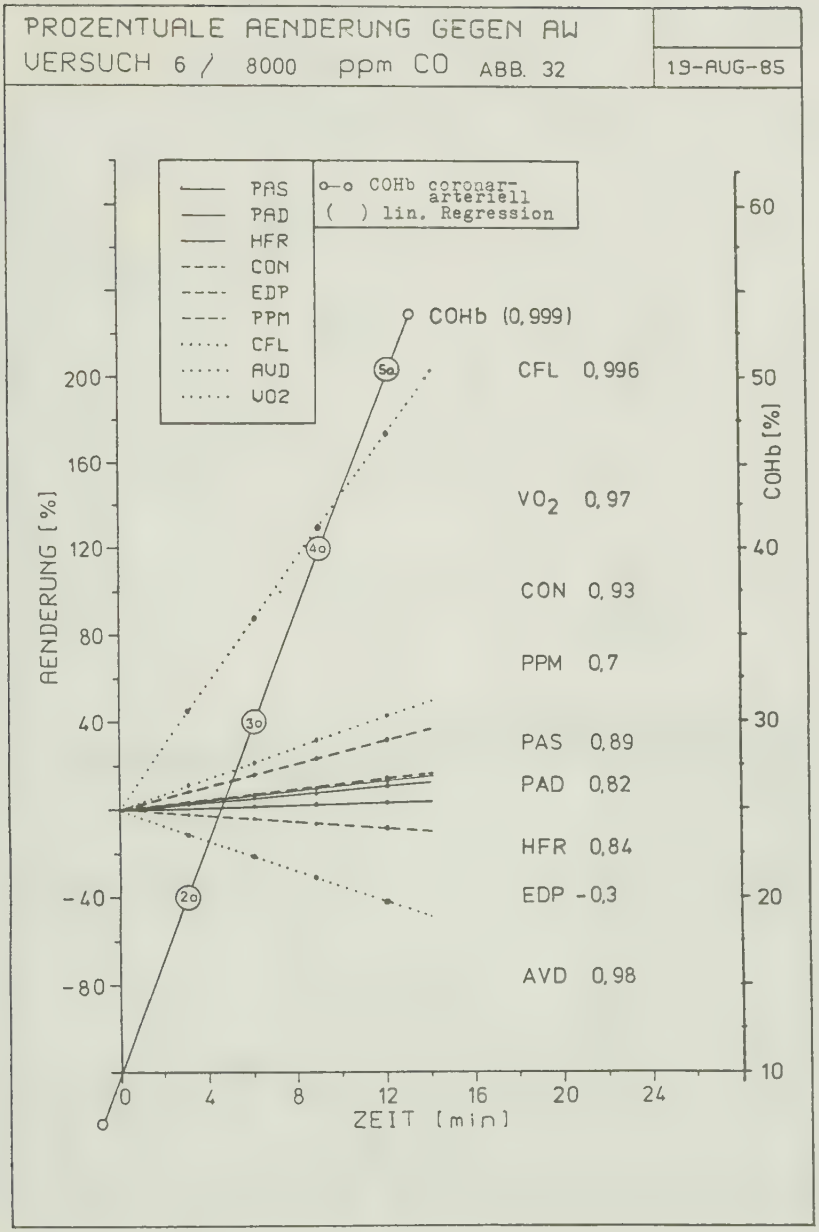


ABBILDUNG 33: Zusammenfassung Vers. 4-6

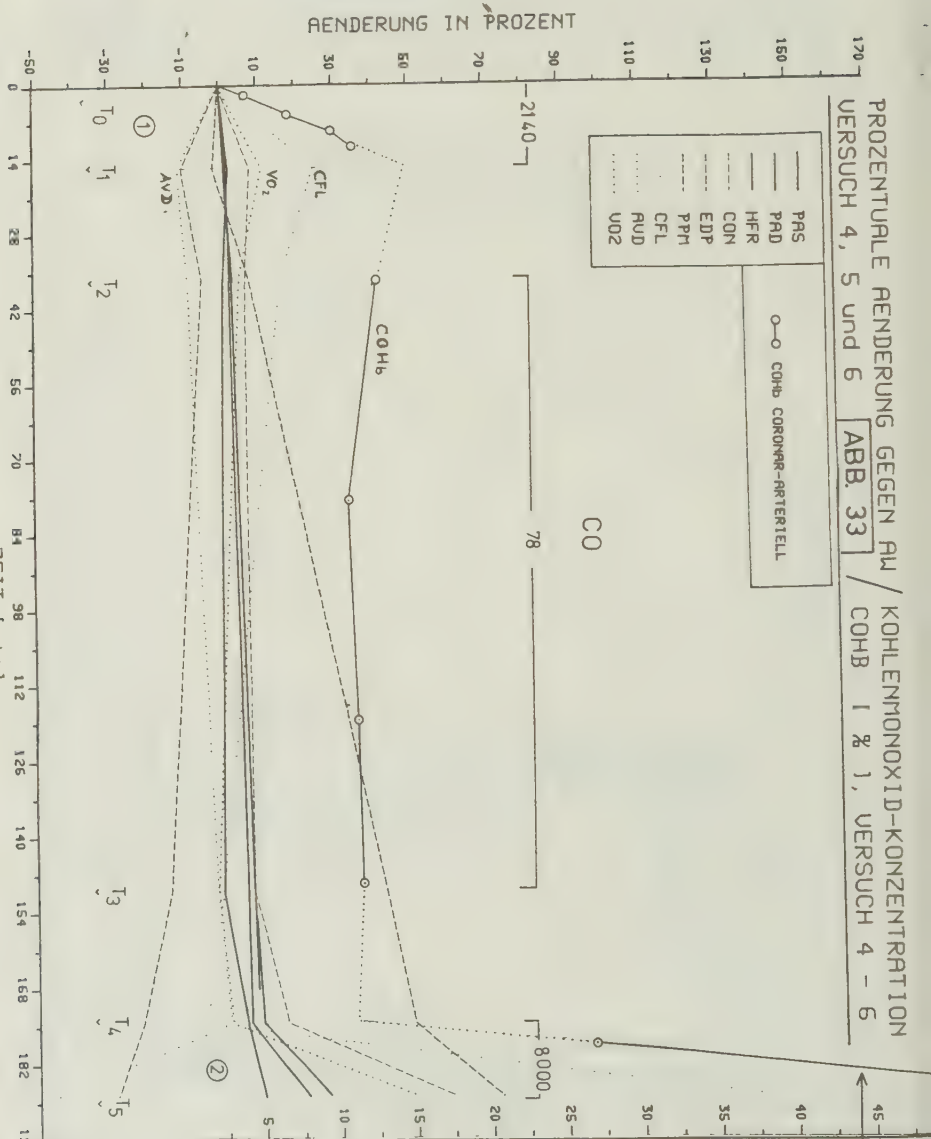


ABBILDUNG 34/1: Muster Schreiberaufzeichnungen Vers. 1-3

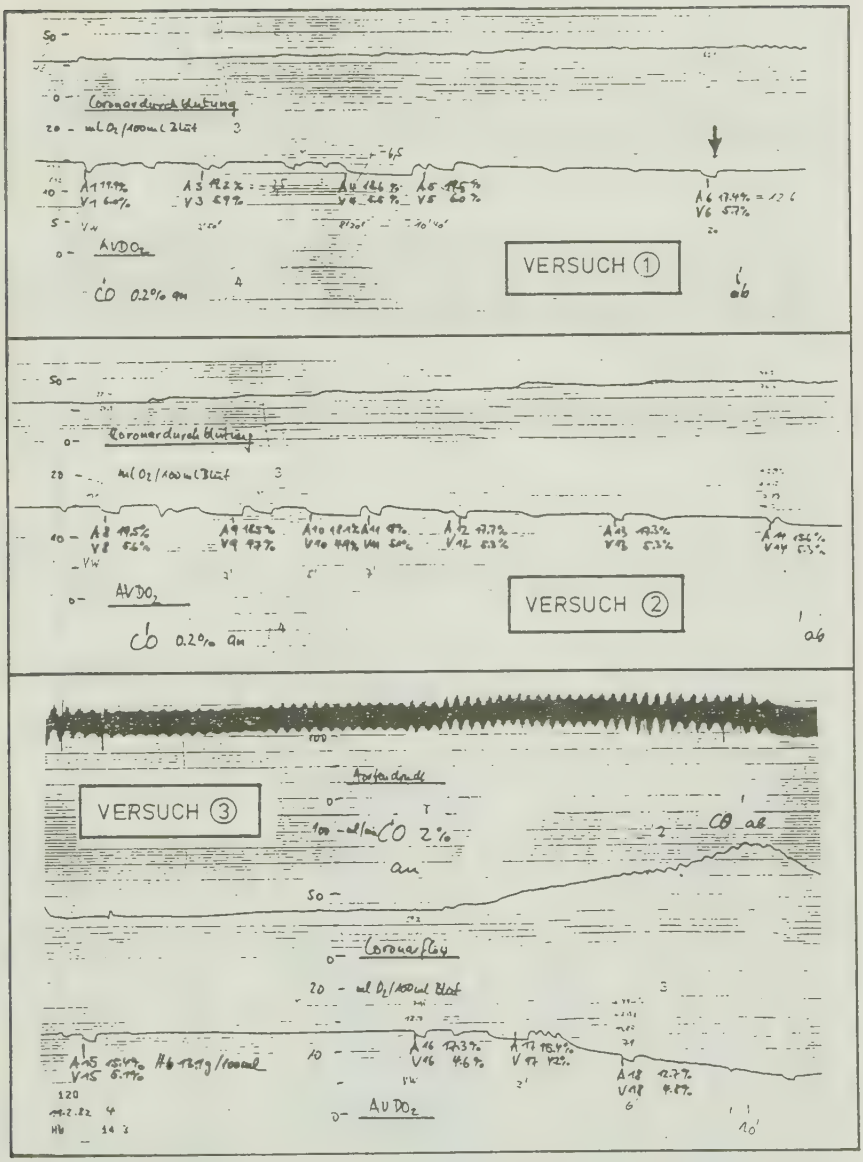


ABBILDUNG 34/2: Muster Schreiberaufzeichnungen Vers. 4-6

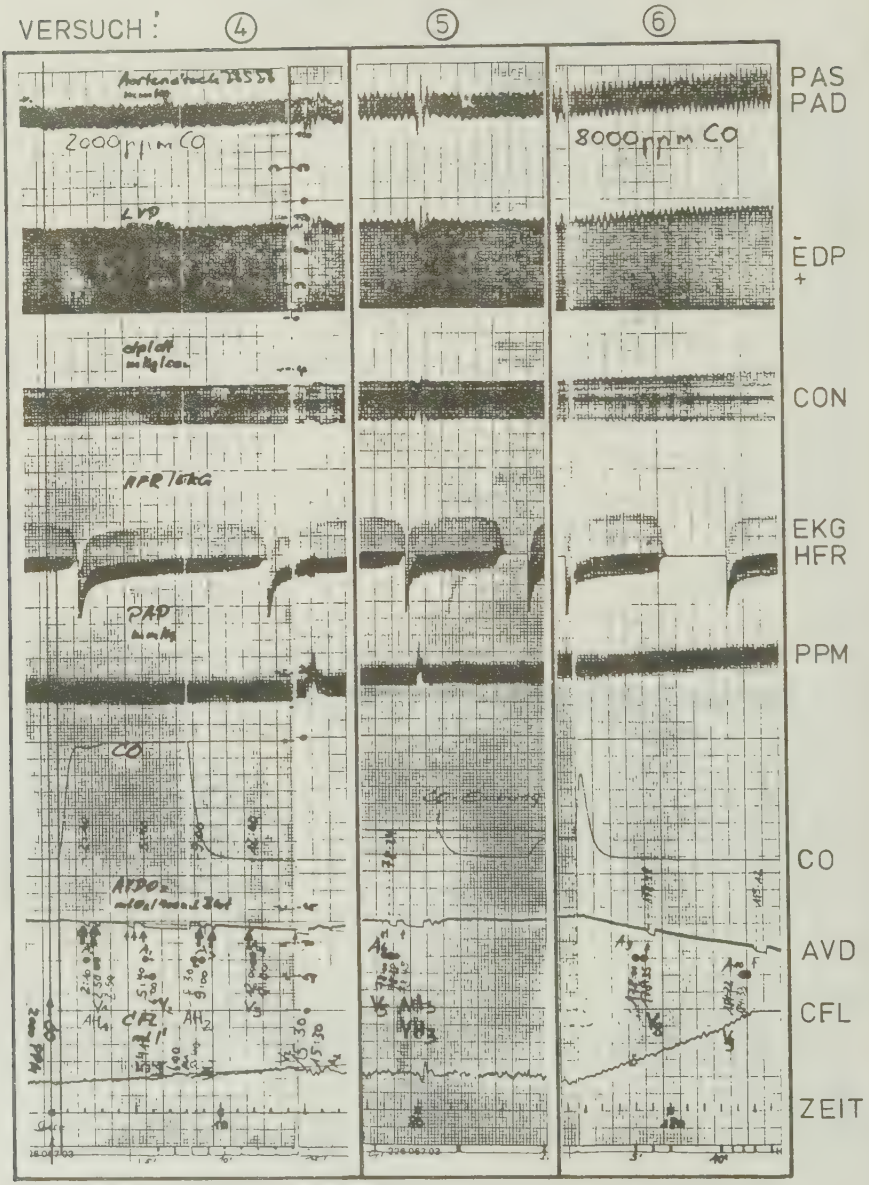


TABELLE 6/1 MESSWERTE ALLER VERSUCHE

VERSUCH 1: 1700 ppm CO, 19.2.82, F.B.I.-HUND, maennl., 28,5 kg, 13,5 Monate
NARKOSE : CHLORALOSE-URETHAN-NEMBUTAL 54/270/10 mg/kg i.v.

KOL. N	1 ZEI. T1	2 PAS	3 PAD	4 HFR	5 CONT	6 ED.P	7 PP.M	8 COX	9 CFL.O	10 AV.D	11 V.O2	12 CO.cA	13 CO.cV	14 CO.pV	15 ZEI.T2	16 VE.O2	17 AR.O2	18 AV.O2
1	0.00	153	122	131	2005	11.0	17.0	0	30.1	14.5	4.38	0.68	0.70	0.60	0.00	6.00	19.90	13.90
1	0.33	153	122	129	2003	11.0	16.0	0	30.3	14.3	4.33	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	0.67	152	121	129	2021	11.0	16.0	0	29.8	14.5	4.32	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	1.00	151	120	126	1999	11.0	15.0	0	29.8	13.8	4.12	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	1.33	149	118	126	1947	11.0	15.0	0	29.3	14.6	4.27	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	1.67	154	115	131	2409	11.0	16.0	0	29.5	14.6	4.31	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	2.00	151	119	127	2060	11.0	15.0	0	29.8	14.5	4.33	2.00	1.20	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	2.33	150	119	128	1991	11.0	15.0	0	29.9	14.5	4.34	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	2.67	151	120	130	2019	11.0	15.0	0	30.5	14.2	4.32	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	3.00	150	118	128	1989	11.0	15.0	0	30.3	13.4	4.05	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	3.33	149	118	132	2022	11.0	14.0	0	30.3	13.5	4.09	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	3.67	149	118	136	2032	11.0	15.0	0	30.4	14.4	4.39	0.00	0.00	0.00	0.00	5.90	19.20	13.30
1	3.83	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	3.80	2.30	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	4.00	150	119	138	2044	11.0	15.0	0	31.0	14.5	4.49	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	4.33	152	121	138	2079	11.0	15.0	0	31.3	14.5	4.52	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	4.67	152	121	138	2068	11.0	15.0	0	31.3	14.4	4.51	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	5.00	152	120	133	2061	10.0	15.0	0	31.7	14.4	4.57	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	6.00	151	120	135	2054	11.0	16.0	0	31.8	14.3	4.53	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	6.33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.70	3.20	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	7.00	150	119	134	2017	11.0	16.0	0	32.2	14.3	4.60	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	8.00	149	118	137	2060	11.0	15.0	0	31.9	12.5	3.98	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	8.33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.10	6.00	0.00	0.00	5.50	18.60	13.10
1	9.00	149	118	143	2074	10.0	16.0	0	33.2	12.4	4.11	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	10.00	152	118	140	2158	11.0	15.0	0	33.5	13.3	4.46	0.00	0.00	6.40	0.00	00.00	00.00	00.00
1	10.67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8.80	0.00	0.00	0.00	6.00	19.50	13.50
1	11.00	151	119	142	2096	11.0	15.0	0	33.2	14.0	4.65	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	12.00	150	119	142	2097	10.0	16.0	0	33.7	13.7	4.63	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	12.50	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	13.00	152	121	154	2182	9.6	15.0	0	35.7	13.6	4.86	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	14.00	160	130	145	2136	10.0	18.0	0	38.6	13.1	5.08	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	15.00	153	121	152	2138	9.6	17.0	0	36.9	13.3	4.91	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	16.00	154	122	148	2161	10.0	16.0	0	37.0	13.2	4.90	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	17.00	155	123	148	2193	10.0	16.0	0	36.8	13.1	4.85	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	18.00	152	120	147	2146	10.0	16.0	0	37.0	13.0	4.81	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	19.00	149	117	149	2137	10.0	14.0	0	37.1	12.1	4.48	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	20.00	151	120	157	2174	10.0	15.0	0	37.7	12.9	4.86	15.00	14.50	0.00	0.00	5.70	17.40	11.70
1	21.00	146	114	161	2138	11.0	15.0	0	37.2	12.7	4.73	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	22.00	153	122	154	2193	12.0	15.0	0	36.9	13.0	4.78	0.00	0.00	15.00	0.00	00.00	00.00	00.00
1	23.00	154	123	161	2188	12.0	16.0	0	38.9	13.1	5.10	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00

TABELLE 6/2 M E S S W E R T E A L L E R V E R S U C H E

VERSUCH 2: 1700 ppm CO, 19.2 82, F B.I -HUND, maennl., 28,5 kg, 13,5 Monate
NARKOSE : CHLORALOSE-URETHAN-NEMBUTAL 54/270/10 mg/kg i.v.

KOL. N	1 ZEI.	2 T1	3 PAS	4 PAD	5 HFR	6 CONT	7 ED.P	8 PP.M	9 COX	10 CFL.O	11 AV.D	12 V.O2	13 CO.cA	14 CO.cV	15 CO.pV	16 ZEI.	17 T2	18 VE.O2	19 AR.O2	20 AV.O2
2	0.00	154	116	146	1703	11.0	16.0	0	31.7	15.2	4.83	8.50	8.60	8.70	0.00	0.00	5.60	19.50	13.50	
2	0.33	148	118	153	1661	12.0	26.0	0	34.8	14.7	5.11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	0.67	144	114	158	1638	13.0	32.0	0	33.8	14.6	4.92	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	1.00	148	116	156	1744	12.0	31.0	0	35.1	14.1	4.94	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	1.33	152	118	154	1774	12.0	28.0	0	35.0	14.6	5.13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	1.67	152	119	155	1764	12.0	27.0	0	34.7	14.6	5.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	2.00	151	118	154	1753	12.0	25.0	0	34.6	13.6	4.72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	2.33	151	119	154	1765	12.0	25.0	0	34.0	13.5	4.59	8.70	8.60	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	2.67	150	117	155	1757	12.0	24.0	0	34.5	13.4	4.62	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	3.00	150	117	156	1746	12.0	23.0	0	34.5	13.4	4.63	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.70	18.50	13.80	
2	3.17	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	11.60	11.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	3.33	151	119	156	1737	12.0	29.0	0	36.1	14.7	5.32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	3.67	150	118	157	1788	12.0	29.0	0	36.4	13.7	4.98	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	4.00	151	118	156	1795	12.0	26.0	0	36.0	13.5	4.88	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	4.33	151	117	155	1795	12.0	26.0	0	35.5	14.9	5.28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	4.67	150	117	155	1794	12.0	25.0	0	35.9	14.7	5.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	5.00	148	116	156	1776	12.0	24.0	0	35.7	14.6	5.22	13.50	11.60	0.00	0.00	0.00	4.90	18.10	13.20	
2	5.17	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	11.80	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	6.00	156	123	159	1884	12.0	33.0	0	39.3	13.2	5.18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	7.00	152	119	158	1851	12.0	26.0	0	37.8	14.6	5.53	14.10	14.00	0.00	0.00	0.00	5.10	18.00	12.90	
2	8.00	152	117	154	1839	11.0	24.0	0	38.4	14.6	5.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	9.00	156	122	156	1892	12.0	23.0	0	38.4	14.1	5.40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	10.00	156	122	160	1925	12.0	25.0	0	39.4	13.8	5.44	17.40	16.20	0.00	0.00	0.00	5.30	17.70	12.40	
2	11.00	155	121	161	1924	12.0	23.0	0	39.8	13.8	5.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	12.00	156	121	162	1935	11.0	22.0	0	40.5	13.6	5.53	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	13.00	159	123	166	2053	12.0	28.0	0	44.4	13.2	5.86	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	14.00	156	120	166	2011	12.0	25.0	0	43.5	13.3	5.78	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.30	17.30	12.00	
2	15.00	154	119	162	1955	12.0	23.0	0	42.2	13.2	5.58	21.00	19.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	16.00	159	124	160	1992	12.0	23.0	0	42.7	13.2	5.61	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	17.00	158	121	157	2053	11.0	28.0	0	46.1	12.7	5.85	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	18.00	160	124	160	2080	12.0	25.0	0	45.1	12.7	5.72	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	19.00	155	120	160	2016	12.0	24.0	0	44.5	12.7	5.63	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.30	15.60	10.30	
2	20.00	153	117	159	1969	12.0	23.0	0	44.9	12.3	5.50	25.00	24.00	21.50	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	21.00	149	114	158	1907	12.0	22.0	0	45.1	11.2	5.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	22.00	160	125	158	2035	12.0	21.0	0	44.1	11.0	4.85	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	
2	23.00	155	121	161	1993	12.0	20.0	0	43.7	10.9	4.76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	00.00	00.00	00.00	

TABELLE 6/3 M E S S W E R T E A L L E R V E R S U C H E

VERSUCH 3: 12000 ppm CO, 19.2.82, F.B.I -HUND, maennl., 28,5 kg, 13,5 Monate
NARKOSE : CHLORALOSE-URETHAN-NEMBUTAL 54/270/10 mg/kg i.v.

KOL. N	1 ZEI.	2 T1	3 PAS	4 PAD	5 HFR	6 CONT	7 ED.P	8 PP.M	9 COX	10 CFL.O	11 AV.D	12 V.02	13 CO.cA	14 CO.cV	15 CO.pV	16 ZEI.	17 T2	18 VE.02	AR.02	AV.02
3	0.00	141	107	157	1716	11.0	22.0	0	37.3	13.7	5.11	18.80	18.0	21.00	0		4.60	17.30	12.70	
3	0.33	143	110	150	1735	11.0	23.0	0	37.3	13.6	5.09	0	0	0	0		0	0	0	
3	0.67	143	112	160	1742	12.0	31.0	0	38.9	12.7	4.95	0	0	0	0		0	0	0	
3	1.00	144	110	158	1808	11.0	29.0	0	41.7	13.3	5.56	0	0	0	0		0	0	0	
3	1.33	146	112	154	1790	11.0	28.0	0	41.5	13.4	5.54	0	0	0	0		0	0	0	
3	1.50	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	26.50	21.00	0	0		0	0	0	
3	1.67	147	113	157	1815	11.0	27.0	0	42.1	12.9	5.44	0	0	0	0		0	0	0	
3	2.00	149	115	157	1871	11.0	26.0	0	43.6	12.1	5.28	0	0	0	0		0	0	0	
3	2.33	150	115	158	1927	11.0	26.0	0	46.8	12.0	5.62	0	0	0	0		0	0	0	
3	2.67	151	116	161	1945	11.0	26.0	0	49.2	11.9	5.86	0	0	0	0		0	0	0	
3	3.00	147	110	161	1908	11.0	26.0	0	51.2	13.2	6.78	33.00	29.50	0	0		4.20	15.40	11.20	
3	3.33	150	112	159	1955	11.0	25.0	0	52.6	13.4	7.07	0	0	0	0		0	0	0	
3	3.67	150	112	158	1975	11.0	25.0	0	53.7	13.0	6.99	0	0	0	0		0	0	0	
3	4.00	146	108	155	1923	11.0	25.0	0	55.1	12.8	7.03	0	0	0	0		0	0	0	
3	4.33	150	111	154	2006	11.0	25.0	0	55.8	11.4	6.37	0	0	0	0		0	0	0	
3	4.67	151	112	152	1982	11.0	25.0	0	57.6	10.6	6.08	0	0	0	0		0	0	0	
3	5.00	152	113	150	1994	11.0	24.0	0	58.7	10.2	5.98	51.00	43.50	0	0		0	0	0	
3	6.00	157	118	146	2018	11.0	23.0	0	62.9	9.3	5.82	0	0	0	0		4.80	12.70	7.90	
3	7.00	168	123	139	2390	11.0	22.0	0	65.7	8.7	5.70	68.50	53.00	54.00	0		0	0	0	
3	8.00	150	112	138	1926	11.0	21.0	0	71.6	8.2	5.90	0	0	0	0		0	0	0	
3	9.00	148	108	138	1964	11.0	20.0	0	76.2	7.5	5.72	0	0	0	0		0	0	0	
3	10.00	153	113	133	1935	12.0	20.0	0	88.7	6.8	5.99	0	0	0	0		0	0	0	
3	11.00	143	101	132	1907	12.0	19.0	0	82.6	6.1	5.04	0	0	0	0		0	0	0	
3	12.00	135	93	129	1809	12.0	17.0	0	67.6	6.2	4.17	0	0	0	0		0	0	0	
N	ZEI.	T1	PAS	PAD	HFR	CONT	ED.P	PP.M	COX	CFL.O	AV.D	V.02	CO.cA	CO.cV	CO.pV	ZEI.	T2	VE.02	AR.02	AV.02
KOL.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		17		18

TABELLE 6/4 MESSWERTE ALLER VERSUCHE

VERSUCH 4: 2140 ppm CO, 12.10 83, F.B.I.-HUND, maennlich, 28 kg, 75 Monate
NARKOSE CHLORALOSE-URETHAN-NEMBUTAL 54/270/10 mg/kg i.v.

KOL. N	1 ZEI. T1	2 PAS	3 PAD	4 HFR	5 CONT	6 ED. P	7 PP. M	8 COX	9 CFL. O	10 AV. D	11 V. O2	12 CO. cA	13 CO. cV	14 CO. pV	15 ZEI. T2	16 VE. O2	17 AR. O2	18 AV. O2
4	0.00	144	109	163	2093	0.0	13.8	19	46.2	13.7	6.33	1.25	1.22	1.20	0.00	7.05	21.90	14.85
4	0.17	139	107	165	2010	10.1	13.6	19	44.2	13.6	6.03	0.00	0.00	0.00	0.17	00.00	00.00	00.00
4	0.33	139	107	167	2072	9.6	13.1	19	45.2	13.7	6.18	0.00	0.00	0.00	0.33	00.00	00.00	00.00
4	0.50	137	105	166	2093	9.6	11.8	31	45.0	13.8	6.23	0.00	0.00	0.00	0.50	00.00	00.00	00.00
4	0.67	142	108	165	2114	10.1	12.4	85	46.2	13.9	6.44	0.00	0.00	0.00	0.67	00.00	00.00	00.00
4	0.83	141	109	166	2072	10.1	13.6	180	45.7	13.7	6.28	0.00	0.00	0.00	0.83	00.00	00.00	00.00
4	1.00	138	107	166	2051	9.6	12.4	284	46.0	13.8	6.33	0.00	0.00	0.00	1.00	00.00	00.00	00.00
4	1.17	139	107	164	2072	9.6	12.0	359	46.7	13.7	6.41	0.00	0.00	0.00	1.17	00.00	00.00	00.00
4	1.33	140	108	165	2103	10.1	12.0	401	46.4	13.7	6.37	0.00	0.00	0.00	1.33	00.00	00.00	00.00
4	1.50	144	110	163	2083	00.0	13.1	420	46.7	13.6	6.37	0.00	0.00	0.00	1.50	00.00	00.00	00.00
4	1.67	141	109	164	2031	00.0	13.1	425	46.7	13.5	6.33	0.00	0.00	0.00	1.67	00.00	00.00	00.00
4	1.83	138	106	166	2031	9.6	12.6	421	46.9	13.5	6.35	0.00	0.00	0.00	1.83	00.00	00.00	00.00
4	2.00	140	107	164	2072	9.6	11.8	420	46.9	00.0	0.00	0.00	0.00	0.00	2.00	00.00	00.00	00.00
4	2.17	142	109	165	2114	10.1	12.3	421	46.7	00.0	0.00	3.07	0.00	0.00	2.17	00.00	00.00	00.00
4	2.33	143	110	167	2103	10.1	13.3	422	47.4	13.5	6.40	0.00	0.00	0.00	2.33	00.00	00.00	00.00
4	2.50	139	107	166	2072	9.6	12.4	422	47.7	13.5	6.44	0.00	0.00	0.00	2.50	00.00	00.00	00.00
4	2.67	138	106	167	2083	9.6	12.0	423	47.7	00.0	0.00	0.00	0.00	0.00	2.67	00.00	00.00	00.00
4	2.83	140	108	167	2166	9.6	11.8	426	47.7	0.0	0.00	0.00	3.32	0.00	2.83	00.00	00.00	00.00
4	3.00	145	111	167	2155	10.1	13.3	433	47.4	13.5	6.40	0.00	0.00	0.00	3.00	00.00	00.00	00.00
4	3.17	138	106	166	2062	9.6	12.1	443	47.7	13.5	6.43	0.00	0.00	0.00	3.17	00.00	00.00	00.00
4	3.33	138	106	164	2083	9.6	11.8	453	48.2	13.5	6.51	0.00	0.00	0.00	3.33	00.00	00.00	00.00
4	3.50	139	107	164	2093	9.6	12.3	463	47.7	13.4	6.40	0.00	0.00	0.00	3.50	00.00	00.00	00.00
4	3.67	140	107	164	2083	10.1	13.1	472	47.2	13.4	6.31	0.00	0.00	0.00	3.67	00.00	00.00	00.00
4	3.83	138	107	166	2051	10.1	12.8	480	47.4	13.3	6.32	0.00	0.00	0.00	3.83	00.00	00.00	00.00
4	4.00	139	107	166	2124	9.6	12.3	485	47.7	13.4	6.38	0.00	0.00	0.00	4.00	00.00	00.00	00.00
4	4.17	141	108	166	2155	9.6	12.0	487	48.4	13.3	6.45	0.00	0.00	0.00	4.17	00.00	00.00	00.00
4	4.33	141	108	166	2114	10.1	12.9	491	48.2	13.3	6.40	0.00	0.00	0.00	4.33	00.00	00.00	00.00
4	4.50	141	111	168	2103	9.6	12.9	495	49.2	00.0	0.00	0.00	0.00	0.00	4.50	00.00	00.00	00.00
4	4.67	138	106	166	2135	9.6	12.3	498	49.2	00.0	0.00	0.00	0.00	0.00	4.67	00.00	00.00	00.00
4	4.83	138	106	166	2135	9.6	11.8	500	48.7	00.0	0.00	0.00	0.00	0.00	4.83	00.00	00.00	00.00
4	5.00	140	110	166	2072	10.1	12.8	502	49.2	00.0	0.00	0.00	0.00	0.00	5.00	00.00	00.00	00.00
4	5.67	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	5.86	0.00	0.00	5.67	7.20	00.00	00.00
4	6.00	141	109	169	2166	9.6	12.0	498	48.9	0.0	0.00	0.00	6.02	0.00	6.00	00.00	20.50	13.30
4	7.00	146	113	170	2228	9.6	12.4	541	52.9	0.0	0.00	0.00	0.00	6.76	7.00	00.00	00.00	00.00
4	8.00	138	105	166	2093	9.6	12.4	540	49.7	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	8.00	00.00	00.00	00.00
4	9.00	142	109	167	2176	9.1	12.4	538	52.2	0.0	0.00	8.76	0.00	0.00	9.00	00.00	00.00	00.00
4	10.00	140	106	168	2166	9.1	12.6	540	51.9	12.9	6.70	0.00	0.00	0.00	10.00	00.00	00.00	00.00
4	10.83	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	9.03	10.83	00.00	00.00	00.00
4	11.00	140	107	167	2166	9.6	12.3	540	52.9	12.7	6.70	0.00	0.00	0.00	11.00	00.00	00.00	00.00
4	12.00	142	108	166	2207	9.6	12.4	540	54.4	12.6	6.86	10.13	10.74	0.00	12.00	00.00	00.00	00.00
4	13.00	145	111	169	2249	9.1	12.4	540	55.9	12.4	6.94	0.00	0.00	0.00	13.00	00.00	00.00	00.00
4	14.00	143	109	168	2218	9.1	12.8	541	56.9	12.3	6.97	0.00	0.00	0.00	14.00	00.00	00.00	00.00
4	15.00	142	109	170	2218	9.1	12.9	540	55.9	12.4	6.94	0.00	0.00	0.00	15.00	00.00	00.00	00.00
4	15.50	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	15.50	7.10	19.00	11.90

TABELLE 6/5 MESSWERTE ALLER VERSUCHE

VERSUCH 5: 78 ppm CO, 12 10 83, F.B.I -HUND, maennlich, 28 kg, 75 Monate
NARKOSE : CHLORALOSE-URETHAN-NEMBUTAL 54/270/10 mg/kg i.v.

KOL. N	1 ZEI. T1	2 PAS	3 PAD	4 HFR	5 CONT	6 ED. P	7 PP. M	8 COX	9 CFL. O	10 AV. D	11 V. 02	12 CO. cA	13 CO cV	14 CO. pV	15 ZEI. T2	16 VE. 02	17 AR. 02	18 AV. 02
5	0.00	144	109	163	2093	10.6	13.8	84	46.2	13.7	6.33	0.00	0.00	0.00	36.00	7.00	19 50	12.50
5	0.17	145	111	166	2197	9.1	12.8	83	53.2	12.5	6.66	0.00	0.00	0.00	36.17	00.00	00.00	00.00
5	0.33	146	110	165	2270	9.1	12.9	83	52.2	12.5	6.52	0.00	0.00	0.00	36.33	00.00	00.00	00.00
5	0.50	151	113	168	2311	10.6	13.6	84	52.4	12.5	6.57	0.00	0.00	0.00	36.50	00.00	00.00	00.00
5	0.67	147	113	166	2228	10.1	13.4	86	53.7	12.5	6.71	0.00	0.00	0.00	36.67	00.00	00.00	00.00
5	0.83	144	111	166	2239	9.1	12.9	91	52.7	12.1	6.38	11.74	0.00	0.00	36.83	00.00	00.00	00.00
5	1.00	145	111	166	2270	9.1	13.1	94	53.2	11.8	6.27	0.00	0.00	0.00	37.00	00.00	00.00	00.00
5	1.17	147	111	167	2291	9.6	13.9	96	53.2	11.7	6.21	0.00	0.00	0.00	37.17	00.00	00.00	00.00
5	1.33	148	113	166	2228	10.6	13.3	98	53.7	11.6	6.25	0.00	0.00	0.00	37.33	00.00	00.00	00.00
5	1.50	139	106	167	2197	9.6	13.3	100	51.7	11.6	6.00	0.00	11.06	0.00	37.50	00.00	00.00	00.00
5	1.67	142	108	168	2311	9.6	12.6	100	51.7	12.6	6.49	0.00	0.00	0.00	37.67	00.00	00.00	00.00
5	1.83	146	110	169	2311	9.6	13.6	101	51.7	12.6	6.49	0.00	0.00	0.00	37.83	00.00	00.00	00.00
5	2.00	147	112	167	2270	10.6	14.3	102	52.7	12.7	6.63	0.00	0.00	0.00	38.00	00.00	00.00	00.00
5	2.17	141	108	166	2176	9.1	13.6	102	52.4	12.6	6.61	0.00	0.00	0.00	38.17	00.00	00.00	00.00
5	2.33	143	110	168	2280	9.6	12.9	101	52.4	12.7	6.67	0.00	0.00	0.00	38.33	00.00	00.00	00.00
5	2.50	148	113	166	2332	9.6	13.6	100	52.4	12.7	6.63	0.00	0 00	10.91	38.50	00.00	00.00	00.00
5	2.67	147	113	168	2239	10.6	13.6	100	51.9	12.7	6.60	0.00	0.00	0.00	38.67	00.00	00.00	00.00
5	2.83	146	114	169	2218	9.1	13.9	101	53.7	12.6	6.78	0.00	0.00	0.00	38.83	00.00	00.00	00.00
5	3.00	143	109	166	2259	9.6	13.3	100	53.2	12.6	6.72	0.00	0.00	0.00	39.00	00.00	00.00	00.00
5	3.17	147	112	167	2270	10.1	13.6	101	52.7	12.6	6.63	0.00	0.00	0.00	39.17	00.00	00.00	00.00
5	3.33	151	115	169	2311	10.6	13.6	100	52.4	12.6	6.59	0.00	0.00	0.00	39.33	00.00	00.00	00.00
5	3.50	142	112	168	2197	9.1	13.6	101	53.4	12.6	6.73	0.00	0.00	0.00	39.50	00.00	00.00	00.00
5	3.67	143	110	169	2280	9.1	13.8	101	52.9	12.6	6.67	0.00	0.00	0.00	39.67	00.00	00.00	00.00
5	3.83	148	113	168	2301	10.1	13.9	101	53.2	12.6	6.72	0.00	0.00	0.00	39.83	00.00	00.00	00.00
5	4.00	147	112	168	2228	10.6	13.9	100	52.2	12.7	6.64	0.00	0.00	0.00	40.00	00.00	00.00	00.00
5	4.17	140	109	168	2187	9.6	13.3	101	51.4	12.7	6.35	0.00	0.00	0.00	40.17	00.00	00.00	00.00
5	4.33	142	108	169	2291	8.6	13.3	101	51.9	12.7	6.60	0.00	0.00	0.00	40.33	00.00	00.00	00.00
5	4.50	147	112	168	2322	9.6	13.8	102	52.4	12.7	6.65	0.00	0.00	0.00	40.50	00.00	00.00	00.00
5	4.67	146	111	168	2259	10.6	14.1	101	52.4	12.8	6.70	0.00	0.00	0.00	40.67	00.00	00.00	00.00
5	4.83	146	114	167	2249	10.1	14.4	101	52.4	12.6	6.62	0.00	0.00	0.00	40.83	00.00	00.00	00.00
5	5.00	140	105	165	2249	8.6	13.3	102	50.9	12.6	6.43	0.00	0.00	0.00	41.00	00.00	00.00	00.00
5	6.00	142	108	166	2228	8.6	13.8	101	50.7	12.8	6.46	0.00	0.00	0.00	42.00	00.00	00.00	00.00
5	8.67	148	113	167	2291	9.6	13.8	101	52.9	12.7	6.72	0.00	0.00	0.00	44.67	00.00	00.00	00.00
5	9.33	146	111	166	2259	9.1	14.1	100	53.4	12.6	6.75	0.00	0.00	0.00	45.33	00.00	00.00	00.00
5	10.00	145	110	165	2259	9.6	14.3	100	50.9	12.7	6.48	0.00	0.00	0.00	46.00	00.00	00.00	00.00
5	11.00	145	111	165	2249	9.6	13.8	101	51.2	12.7	6.50	0.00	0.00	0.00	47.00	00.00	00.00	00.00
5	12.00	145	113	166	2259	9.1	14.3	100	53.2	12.6	6.70	0.00	0.00	0.00	48.00	00.00	00.00	00.00
5	13.00	144	110	165	2228	9.6	14.3	100	50.9	12.8	6.52	0.00	0.00	0.00	49.00	00.00	00.00	00.00
5	14.00	144	110	166	2259	9.6	15.1	100	50.7	12.6	6.40	0.00	0.00	0.00	50.00	00.00	00.00	00.00
5	15.00	145	110	163	2218	9.1	14.3	100	51.7	12.8	6.59	0.00	0.00	0.00	51.00	00.00	00.00	00.00
5	16.00	139	106	166	2249	9.1	14.8	99	50.9	12.8	6.52	0.00	0.00	0.00	52.00	00.00	00.00	00.00
5	17.00	144	110	164	2197	9.6	14.6	101	50.4	12.8	6.43	0.00	0.00	0.00	53.00	00.00	00.00	00.00

TABELLE 6/6 MESSWERTE ALLER VERSUCHE

N KOL.	ZEI. T1 1	PAS 2	PAD 3	HFR 4	CONT 5	ED.P 6	PP.M 7	COX 8	CFL.O 9	AV.D 10	V.O2 11	CO.cA 12	CO.cV 13	CO.pV 14	ZEI. T2 15	VE.O2 16	AR.O2 17	AV.O2 18
5	18.00	140	106	165	2207	9.1	14.6	100	49.7	12.8	6.37	0.00	0.00	0.00	54.00	00.00	00.00	00.00
5	19.00	145	111	166	2239	9.1	14.6	101	49.9	12.9	6.42	0.00	0.00	0.00	55.00	00.00	00.00	00.00
5	20.00	147	113	164	2228	9.6	14.6	100	48.4	12.8	6.18	0.00	0.00	0.00	56.00	00.00	00.00	00.00
5	21.00	145	110	166	2259	8.1	14.8	100	50.2	12.9	6.48	0.00	0.00	0.00	57.00	00.00	00.00	00.00
5	22.00	146	112	165	2239	9.1	14.8	101	51.7	12.9	6.65	0.00	0.00	0.00	58.00	00.00	00.00	00.00
5	23.00	144	109	164	2218	9.1	14.8	101	50.4	12.8	6.44	0.00	0.00	0.00	59.00	00.00	00.00	00.00
5	24.00	146	112	166	2259	9.6	15.1	100	52.4	12.8	6.71	0.00	0.00	0.00	60.00	00.00	00.00	00.00
5	25.00	145	110	163	2228	9.1	14.9	101	50.2	12.8	6.41	0.00	0.00	0.00	61.00	00.00	00.00	00.00
5	26.00	145	111	165	2259	9.1	14.8	100	51.9	12.8	6.65	0.00	0.00	0.00	62.00	00.00	00.00	00.00
5	27.00	145	110	162	2187	9.6	14.8	100	51.2	12.7	6.50	0.00	0.00	0.00	63.00	00.00	00.00	00.00
5	28.00	145	110	164	2239	9.1	14.9	100	51.2	12.8	6.55	0.00	0.00	0.00	64.00	00.00	00.00	00.00
5	29.00	149	113	164	2239	9.1	15.1	101	53.7	12.7	6.83	0.00	0.00	0.00	65.00	00.00	00.00	00.00
5	30.00	145	110	163	2207	9.1	15.3	101	50.9	12.7	6.47	0.00	0.00	0.00	66.00	00.00	00.00	00.00
5	31.00	144	109	161	2197	9.1	15.1	100	54.7	12.7	6.92	0.00	0.00	0.00	67.00	00.00	00.00	00.00
5	36.00	145	111	162	2228	9.1	15.3	100	51.7	12.7	6.57	0.00	0.00	0.00	72.00	00.00	00.00	00.00
5	41.00	146	110	163	2207	9.1	15.6	100	49.7	12.8	6.43	0.00	0.00	0.00	77.00	00.00	00.00	00.00
5	42.00	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	9.83	0.00	0.00	78.00	00.00	00.00	00.00
5	42.33	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	11.21	0.00	78.33	00.00	00.00	00.00
5	42.78	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	78.78	00.00	00.00	00.00
5	46.00	145	111	165	2228	9.5	16.1	100	50.2	13.0	6.54	0.00	0.00	0.00	82.00	00.00	00.00	00.00
5	46.62	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	9.72	82.62	00.00	00.00	00.00
5	51.00	145	111	163	2228	9.1	15.8	101	47.4	13.0	6.15	0.00	0.00	0.00	87.00	00.00	00.00	00.00
5	56.00	146	111	161	2176	9.1	15.8	100	48.9	12.9	6.31	0.00	0.00	0.00	92.00	00.00	00.00	00.00
5	61.00	145	111	162	2187	9.1	15.8	100	49.2	13.0	6.37	0.00	0.00	0.00	97.00	00.00	00.00	00.00
5	66.00	147	111	162	2197	9.1	16.1	100	48.2	13.0	6.24	0.00	0.00	0.00	102.00	00.00	00.00	00.00
5	71.00	149	113	163	2239	9.1	16.6	98	47.7	12.9	6.15	0.00	0.00	0.00	107.00	00.00	00.00	00.00
5	76.00	149	113	162	2197	9.1	16.6	99	45.0	13.4	6.00	0.00	0.00	0.00	112.00	00.00	00.00	00.00
5	81.00	148	113	164	2207	9.1	16.6	99	46.2	13.3	6.15	0.00	0.00	0.00	117.00	00.00	00.00	00.00
5	82.83	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	10.44	0.00	0.00	118.83	00.00	00.00	00.00
5	83.50	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	10.69	0.00	119.50	00.00	00.00	00.00
5	84.00	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	120.00	7.05	20.20	13.15
5	86.00	152	115	165	2280	9.1	17.1	98	47.7	13.2	6.30	0.00	0.00	0.00	122.00	00.00	00.00	00.00
5	91.00	149	113	164	2207	9.1	17.1	99	46.4	13.3	6.18	0.00	0.00	0.00	127.00	00.00	00.00	00.00
5	96.00	150	114	167	2280	8.6	16.9	99	45.7	13.6	6.24	0.00	0.00	0.00	132.00	00.00	00.00	00.00
5	101.00	151	115	169	2270	8.6	17.1	100	46.0	13.6	6.25	0.00	0.00	0.00	137.00	00.00	00.00	00.00
5	106.00	153	117	169	2301	8.6	17.3	99	45.5	13.5	6.16	0.00	0.00	0.00	142.00	00.00	00.00	00.00
5	111.00	153	116	170	2311	8.6	17.8	99	45.7	13.6	6.22	0.00	0.00	0.00	147.00	00.00	00.00	00.00
5	112.83	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	10.58	0.00	0.00	148.83	00.00	00.00	00.00
5	113.33	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	10.43	0.00	149.33	00.00	00.00	00.00
5	113.83	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	10.48	149.83	00.00	00.00	00.00

TABELLE 6/7 MESSWERTE ALLER VERSUCHE

VERSUCH 6 8000 ppm CO, 12.10.83, F.B.I.-HUND, maennlich, 28 kg, 75 Monate
NARKOSE CHLORALOSE-URETHAN-NEMBUTAL 54/270/10 mg/kg i.v.

KOL. N	1 ZEI. T1	2 PAS	3 PAD	4 HFR	5 CONT	6 ED.P	7 PP.M	8 COX	9 CFL.O	10 AV.D	11 V.O2	12 CO.cA	13 CO.cV	14 CO.pV	15 ZEI.T2	16 VE.O2	17 AR.O2	18 AV.O2
6	00.00	149	112	171	2374	8.6	20.1	80	43.7	13.7	5.99	0.00	0.00	0.00	174.30	00.00	00.00	00.00
6	00.17	157	118	175	2540	9.6	20.2	94	45.5	13.9	6.33	0.00	0.00	0.00	174.47	00.00	00.00	00.00
6	0.33	155	119	174	2426	8.1	18.6	214	46.9	13.9	6.51	0.00	0.00	0.00	174.63	00.00	00.00	00.00
6	0.50	149	111	175	2436	7.1	17.6	311	46.2	13.9	6.42	0.00	0.00	0.00	174.80	00.00	00.00	00.00
6	0.67	161	119	175	2623	7.6	19.2	276	47.9	13.9	6.65	0.00	0.00	0.00	174.97	00.00	00.00	00.00
6	0.83	154	116	174	2467	9.1	19.7	201	47.7	13.6	6.50	0.00	0.00	0.00	175.13	00.00	00.00	00.00
6	1.00	157	118	174	2551	8.1	18.9	137	49.2	13.5	6.66	0.00	0.00	0.00	175.30	00.00	00.00	00.00
6	1.17	149	112	174	2457	7.1	17.9	93	48.7	13.4	6.51	0.00	0.00	0.00	175.47	00.00	00.00	00.00
6	1.33	157	117	174	2613	6.6	18.6	61	49.9	13.4	6.67	0.00	0.00	0.00	175.63	00.00	00.00	00.00
6	1.50	155	116	176	2499	7.6	19.9	41	50.2	13.2	6.64	0.00	0.00	0.00	175.80	00.00	00.00	00.00
6	1.67	157	116	176	2707	7.6	20.2	29	53.2	13.2	6.99	0.00	0.00	0.00	175.97	00.00	00.00	00.00
6	1.83	156	113	176	2363	7.4	17.9	21	51.7	13.0	6.71	0.00	0.00	0.00	176.13	00.00	00.00	00.00
6	2.00	161	112	176	2696	7.1	18.4	16	54.4	12.9	7.03	0.00	0.00	0.00	176.30	00.00	00.00	00.00
6	2.17	159	112	173	2478	7.1	18.9	14	52.7	12.8	6.72	0.00	0.00	0.00	176.47	00.00	00.00	00.00
6	2.33	161	120	178	2759	8.1	20.6	13	55.4	12.7	7.03	0.00	0.00	0.00	176.63	00.00	00.00	00.00
6	2.50	153	114	175	2457	7.6	19.2	11	54.9	12.6	6.89	0.00	0.00	0.00	176.80	00.00	00.00	00.00
6	2.67	159	120	177	2675	7.1	18.2	10	56.1	12.5	7.01	0.00	0.00	0.00	176.97	00.00	00.00	00.00
6	2.83	156	116	175	2613	7.1	18.6	9	57.4	12.4	7.09	0.00	0.00	0.00	177.13	00.00	00.00	00.00
6	3.00	167	123	178	2779	8.6	21.1	8	57.6	12.3	7.11	0.00	0.00	0.00	177.30	00.00	00.00	00.00
6	3.17	162	122	175	2644	8.1	20.1	8	58.6	12.2	7.16	0.00	0.00	0.00	177.47	00.00	00.00	00.00
6	3.33	158	119	178	2623	7.1	18.9	6	58.6	12.1	7.09	0.00	0.00	0.00	177.63	00.00	00.00	00.00
6	3.50	161	121	175	2686	7.1	18.7	5	60.9	12.0	7.31	0.00	0.00	0.00	177.80	00.00	00.00	00.00
6	4.10	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	25.78	0.00	0.00	178.40	00.00	00.00	00.00
6	4.50	164	123	177	2707	7.6	19.7	0	64.9	0.0	0.00	0.00	22.47	0.00	178.80	00.00	00.00	00.00
6	5.50	167	124	178	2842	7.6	20.2	0	69.1	11.1	7.66	0.00	0.00	17.71	179.80	00.00	00.00	00.00
6	6.50	170	126	180	3050	7.6	21.6	0	88.0	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	180.80	00.00	00.00	00.00
6	8.17	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	31.34	182.47	0	0	0
6	9.83	174	128	180	3164	7.6	21.2	0	92.7	9.3	8.63	0.00	0.00	0.00	184.13	00.00	00.00	00.00
6	10.33	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	44.16	0.00	184.63	00.00	00.00	00.00
6	10.50	169	125	180	3019	7.6	21.2	0	97.9	8.9	8.67	48.69	0.00	0.00	184.80	00.00	00.00	00.00
6	11.33	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	45.89	185.63	00.00	00.00	00.00
6	11.50	179	132	181	3310	7.1	21.7	0	107.0	8.8	9.42	0.00	0.00	0.00	185.80	00.00	00.00	00.00
6	14.50	175	127	180	3289	7.1	21.7	0	113.0	8.1	9.16	0.00	0.00	0.00	186.80	00.00	00.00	00.00

N	ZEI. T1	PAS	PAD	HFR	CONT	ED.P	PP.M	COX	CFL.O	AV.D	V.O2	CO.cA	CO.cV	CO.pV	ZEI.T2	VE.O2	AR.O2	AV.O2
KOL.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

TABELLE 6/8 M E S S W E R T E A L L E R V E R S U C H E

* * * L E G E N D E * * *

ZEIT 1: BEI DER MESSWERTERFASSUNG REGISTRIERTE ZEIT DER EINZELVERSUCHE
ZEIT 2: AUS DEM VERSUCHSPROTOKOLL UND DEN SCHREIBERAUFZEICHNUNGEN FUER VERSUCHE 3, 4 UND 5 FORTLAUFEND ABGELESENE/BERECHNETE ZEIT. BEIDE ANGABEN IN DEZIMAL-MINUTEN
PAS : SYSTOLISCHER BLUTDRUCK [mmHg] IN DER AORTA ABDOMINALIS, GEMESSEN MIT EINEM STATHAM-TRANSDUCER UND KOCHSALZGEFUELLTEM KATHETER, DER VON DER RECHTEN ARTERIA FEMORALIS AUS EINGEFUEHRT WAR.
PAD : DIASTOLISCHER BLUTDRUCK [mmHg], GEMESSEN WIE PAS.
HFR : HERZFREQUENZ [SCHLAEGE/min], ERMITTELT AUS DEM EKG (II. ABLEITUNG) MIT DEM DAS 10 VON IFD.
CONT : LINKSVENTRIKULAERES dp/dt max. ALS KONTRAKTILITAETSPARAMETER DES HERZENS [mmHg/sec.] UND
EDP : LINKSVENTRIKULAERER ENDDIASTOLISCHER DRUCK, BEIDES GEMESSEN MIT EINEM MILLAR KATHETER TIP MANOMETER, EINGEFUEHRT IN DEN LINKEN VENTRIKEL UEBER DAS LINKE HERZOHR.
PPM : MITTLERER BLUTDRUCK IN DER ARTERIA PULMONALIS, GEMESSEN MIT EINEM SWAN GANZ KATHETER MIT EINEM STATHAM DRUCKWANDLER.
COX : KOHLENMONOXID KONZENTRATION IN DER AUSATEMLUFT, GEMESSEN MIT CO-MESSGERAET COMPUR MONITOX. DER MESSBEREICH WURDE MEHRFACH UMGESTELLT WEGEN SCHREIBERANSCHLAG.
CFLO : KORONARDURCHBLUTUNG, GEMESSEN MIT EINEM HELLIGE ELEKTROMAGNETISCHEN FLOWMETER. DER MESSKOPF WURDE PARAVASAL ANGELEGT. IM VERSUCH 1 UND 2 UM DEN ABSTEIGENDEN AST DER LINKEN KORONARARTERIE, DER VON DIESEM AST VERSORGTE HERZBEREICH WOG 59 GRAMM. BEI VERSUCH 3, 4 UND 5 LAG ER AM ANFANG DER A. CIRCUMFLEXA. DIE LAGE WURDE PHOTOGRAPHIERT. DER VERSORGTE HERZBEREICH WURDE NICHT GEWOGEN [ml O2/min.].
AVD : ARTERIO-KORONARVENOESE SAUERSTOFFGEHALTS-DIFFERENZ [ml O2/100 ml], GEMESSEN MIT DEM OXYMETER DER FIRMA A-VOX SYSTEMS IN DER AORTA UND IM SINUS CORONARIUS.
VO2 : SAUERSTOFFVERBRAUCH DES HERZENS [ml O2/min.], BERECHNET AUS AVO UND CFLO.
COcA : COHb-GEHALT [%], GASCHROMATOGRAPHISCH GEMESSEN IM KORONAR-ARTERIEN-BLUT.
COcV : COHb-GEHALT [%], GASCHROMATOGRAPHISCH GEMESSEN IM KORONAR-VENOESEN-BLUT.
COpV : COHb-GEHALT [%], GASCHROMATOGRAPHISCH GEMESSEN IM PERIPHER-VENOESEN-BLUT. VENE AM RECHTEN VOEDERBEIN.
VEO2 : VENOESER UND
ARO2 : ARTERIELLER SAUERSTOFFGEHALT [VOL.%],
AVO2 : DIFFERENZ AUS ARTERIELLEM UND VENOESEM O2 [VOL.%].

BEI DIESEN DATEN WURDEN DIE MESSFEHLER BEI SCHALTVORGAENGEN DURCH 0.0 ERSETZT. DER CO-START BEI VERSUCH 6 WURDE BERUECKSICHTIGT, INDEM DIE VORHERGEHENDEN MESSWERTE GESTRICHEN WURDEN.

4. DISKUSSION

Die Arbeit befaßt sich mit Herzkreislaufwirkungen von CO in der Invasionsphase und der Relevanz von Blutproben verschiedener Entnahmeorte für diese Wirkungen.

Dazu wurden an thorakotomierten, anästhesierten Hunden der systolische Blutdruck (PAS), der diastolische Blutdruck (PAD), die Herzfrequenz (HFR), der coronare Blutfluß (CFL), als Kontraktilitätsparameter das linksventrikuläre dp/dt max. (CON), der pulmonalarterielle Mitteldruck (PPM), die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD), sowie der Sauerstoffverbrauch des Herzens (VO_2) fortlaufend registriert und vor und während der CO-Exposition Blutproben koronararteriell, koronarvenös und periphervenös entnommen.

Um die beobachteten Veränderungen sicher auf die CO-Einwirkung beziehen zu können, wurde nach der Thorakotomie eine Pause von 1-2 Stunden eingelegt, während der keine Veränderungen vorgenommen wurden, bis die gemessenen Parameter gleichbleibende Werte zeigten.

Die N a r k o s e kann eine Reihe von Effekten bewirken, die bei Nichtbeachtung zu Fehlinterpretationen führen können. So sind Einflüsse der Barbiturate auf die Durchblutung des Hirns, auf die cerebrale Sauerstoffaufnahme und die Hirndurchblutung im Sinne einer Verminderung bekannt (276,S.43f). Da die Narkose als intravenöse Dauernarkose mit kontinuierlichem Narkosemittelzufluß geführt wurde, stellte sie einen gleichbleibenden Einfluß dar. Da bei der Auswertung nicht die absoluten Werte im Vordergrund standen sondern reaktive Veränderungen erfaßt werden sollten, erschienen diese Einflüsse vernachlässigbar.
Wesentliche andere Versuche, z.B. von Adams (4) wurden ebenfalls an narkotisierten Hunden durchgeführt, so daß hier gute Vergleichsmöglichkeiten bestehen. Für andere Versuche an chronisch implantierten, nicht narkotisierten Hunden z.B. von Bishop 1964 (47) oder Cramlet 1975 (82) müßten hier die Narkoseeinflüsse, andererseits die Überlagerungen durch Bewegungseinflüsse, die durchgeführten Manipulationen und andere Belastungen und/oder Einflüsse berücksichtigt werden.

Die Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen ist problematisch. Auch die sorgfältigste Überprüfung und Angleichung von speziesbedingten Unterschieden kann letztlich die Überprüfung so gewonnener Erkenntnisse am Menschen nicht ersetzen. Insbesondere die Herzkreislaufregulation ist in vielen Einzelheiten noch nicht geklärt, so daß speziesbedingte Unterschiede in diesen Bereichen selbstverständlich nicht ausgeschlossen werden können. Ein entsprechend sorgfältigter Vergleich erlaubt jedoch Rückschlüsse. Für die CO-Wirkung ganz allgemein müssen folgende Parameter bei Mensch und Versuchstier beachtet werden:

1. Die **Affinitätskonstante** ist speziesabhängig und schwankt in sehr weiten Grenzen (234,S.44). Sie ist ein Maß für das Verhältnis, in dem das Hämoglobin Sauerstoff und Kohlenoxid bindet. Die Literaturangaben für den Menschen sind sehr unterschiedlich. Ausführliche Untersuchungen von Fodor (zit. nach 276) ergaben eine Affinitätskonstante für das Hämoglobin von 245 beim Menschen; dieser Wert wird in der neueren Literatur am häufigsten angegeben. Für den Hund sind Werte von 215-228 angegeben (234,S.44). Die Affinitätskonstante liegt also bei Mensch und Hund in der gleichen Größenordnung.
2. Die **Sauerstoffdissoziation** in ihrer typischen sigmoiden Form zeigt speziesbedingt Unterschiede. Demnach wäre beim Mensch gegenüber dem Hund ein größerer Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Bezug auf den COHb-Anstieg zu erwarten.
3. Wesentliche Unterschiede zeigt offenbar auch die **Geschwindigkeit**, mit der sich bei einer gegebenen CO-Belastung eine Gleichgewichtskonzentration des COHb einstellt. Killick (168) weist bereits darauf hin, daß bei kleinen Tieren diese Geschwindigkeit 20mal größer sein kann, worin sich sicherlich Unterschiede in Stoffwechsel, Körpergewicht, und Herzminutenvolumen äußern.
4. Der **Sauerstoffverbrauch** ist ebenfalls unterschiedlich . Kleine Tiere haben einen größeren Sauerstoffverbrauch pro Gramm Gewebe (höherer Grundumsatz). Die Maus soll einen um das 15-fache größeren Sauerstoffverbrauch als das Pferd haben (276,S.45).
5. Die **Steuerungsvorgänge** für die coronare Durchblutung sind bis heute weder beim Mensch noch beim Hund endgültig geklärt und es gibt

verschiedene Hypothesen (Steuerung über PO_2, Adenosin, Kinine etc.). Die Bedeutung verschiedener Reflexbahnen für die Kontraktilität zeigt tierspezifisch Unterschiede und bestimmte Effekte am Herzen waren bei in vitro Versuchen ausgeprägt, spielten bei in vivo Kontrollen jedoch nur eine untergeordnete Rolle (z.B. Anrep Effekt). So ist wahrscheinlich die Wirksamkeit parasympathischer Efferenzen beim Hund ausgeprägter als beim Menschen. Die Steigerungsfähigkeit des Herzzeitvolumens ist beim Hund 5-6fach, beim Mensch nur 3-4fach; ähnliches gilt für die O_2-Extraktion (vergl. auch Abschnitt CFL).

Bei der B e w e r t u n g der Befunde muß schließlich berücksichtigt werden, daß nicht jede Veränderung eines Meßwertes als schädliche Einwirkung, als "adverse effect" verstanden werden darf. Die Erhöhung z.B. des Gehaltes an 2,3-Diphosphoglycerat ist allein sicher noch nicht Ausdruck einer Schädigung sondern ein wirksamer Mechanismus, um für den Organismus gewissermaßen "Normalbedingungen" herzustellen.
Gleiches gilt im Rahmen dieser Arbeit für die Erhöhung des koronaren Blutflusses. Darin ist zunächst nur eine Anpassung physiologischer Regelkreise zu sehen. Als sicher adverser Effekt wäre z.B. eine Überschreitung des normalen Regulationsrahmens mit Abnahme der Kontraktilität oder das Auftreten von Zellnekrosen aufzufassen. Für Anwendungen in der Praxis, z.B. Grenzwertfestlegungen muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Kompensationsmechanismen in der Regel von verschiedenen Einflüssen gleichzeitig beansprucht werden. So kann die Summe für sich unschädlicher Einzelbelastungen den Regulationsrahmen erschöpfen und zu einer Schädigung führen. Das CO ist gerade für derartige Mehrfachbelastungen ein gutes Beispiel. Man stelle sich nur einen rauchenden Feuerwehrmann mit leichter Koronarsklerose vor, der bei häuslicher Ofenheizung, nach Reinigungsarbeiten mit Dichlormethan, mit gesteigertem Hämabbau (durch einen größeren Bluterguß vom letzten Einsatz) und erhöhtem Methämoglobin (durch eine aufgewärmte Spinatmahlzeit) nach längerer Anfahrt durch verkehrsverstopfte Straßenschluchten zu einem Schwelbrand-Einsatz kommt. Diese Dimension der Beurteilung soll hier nur aufgezeigt werden, da sie über den Rahmen der Arbeit hinausführt; bei Grenzwertfestsetzungen sind diese Überlegungen aber unverzichtbar, insbesondere wenn sie sich auf experimentelle Monobelastungen wie die hier durchgeführte stützen sollen.

Einige Voraussetzungen die für das Verständnis der Reaktionen des Herz-/ Kreislaufsystems unter CO-Einfluß von Bedeutung sind sollen im Folgenden als Grundlage für die Interpretation der Ergebnisse kurz dargestellt werden.

Strukturell ist die Anhäufung von Mitochondrien mit besonders dicht nebeneinanderliegenden, zahlreichen Christae bemerkenswert, was mit dem hohen Gehalt an Enzymen der Oxidationskette zusammenhängt (181,S.4.9) sowie der sehr hohe Gehalt an Myoglobin.

Die erst kürzlich als Zytoplasmaorganellen in der Muskelzelle entdeckten Peroxisome kämen als Peroxidaseträger möglicherweise für eine CO-Interaktion in Betracht; es bedarf aber zunächst einmal einer Klärung der physiologischen Funktion dieser Organellen, die im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel vermutet wird (181,S.4.9).

Die Innervation des Herzens ist noch nicht ganz geklärt. Sicher ist derzeit, daß sowohl eine sympathische als auch vagale Innervation sowohl der Vorhöfe als auch der Ventrikel existiert (181,S.4.11 und 12.2). Der Vagus wirkt insgesamt negativ inotrop, chronotrop und bathmotrop; der Sympathikus wirkt positiv inotrop, chronotrop und bathmotrop. Während die Vaguswirkungen praktisch unverzüglich einsetzen, tritt die Wirkung einer gesteigerten Sympathikusaktivität vergleichsweise langsam ein und klingt auch langsam ab (181,S.6.11). Bei gleichzeitiger Aktivität überwiegen in der Auswirkung auf die Frequenz die Vaguseinflüsse (181,S.12.2).

Neben efferenten Nerven gibt es in manchen Arealen auch Afferenzen, deren Bedeutung ebenso noch nicht ausreichend bekannt ist (z.B. pectanginöse Schmerzen) wie die physiologische Bedeutung der neuerdings beschriebenen peptidergen Innervation (181).

Die Kontraktion der Herzmuskelzelle ist ein komplexer biochemischer Prozeß, dessen Energiebedarf über die Spaltung von ATP gesichert wird (hierüber von der O_2-Versorgung abhängig ist) und bei dem neben den kontraktilen Proteinen z.B. Kalzium eine wesentliche Rolle spielt. Die Filamentgleittheorie der Kontraktion ist experimentell gut belegt und kann die Aktion der Einzelzelle erklären. Die Steuerung ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Das Myokard ist wegen seiner repetitiven Kontraktion auf die leistungsfähige Energieproduktion des aeroben Stoffwechsels angewiesen. Das Herz verfügt allerdings kaum über eine Sauerstoffreserve; bei Unterbrechung

der koronaren Zirkulation kommt es innerhalb von wenigen Sekunden zu einer Stillegung der Substratoxidation und innerhalb von etwa 5 Sekunden zu einem Absinken des pO_2 im Myocard auf fast 0 mmHg (181,S.32.1). Während der Skelettmuskel durch seine normalerweise nur geringe O_2-ausschöpfung als Kompensationsmechanismus eine Erhöhung der O_2-ausschöpfung zeigt, hat der Herzmuskel bereits in Ruhe eine Ausschöpfung von 65 % ($AVDO_2$ = 10-12 Vol.%, pO_2 im Sinus coronarius = 20-25 mmHg, O_2-Sättigung = 30-40 %: 292,S.535), so daß eine Steigerung nur noch in geringem Umfange durchgeführt werden kann. Der mengenmäßig bedeutsame Kompensationsmechanismus des Herzens ist daher in einer Erhöhung des koronaren Blutflusses zu sehen.

Nach dem Hagen-Poiseulle-Gesetz ist der wirksamste Weg zur Erhöhung des Flusses eine Vergrößerung des Gefäßradius, da hier eine Abhängigkeit zur 4. Potenz des Radius besteht. In diesem Mechanismus ist im wesentlichen die Koronarreserve begründet, das heißt die bedarfsorientierte Durchblutungssteigerungsmöglichkeit um ein Faktor 5 bzw. 500 % gegenüber Ruhe. Hiermit steht normalerweise eine ganz erhebliche Regulationsbreite zur Verfügung.

Sollte es zu einer Hypoxie des Myokards kommen, treten eine Reihe von Veränderungen auf, die bereits innerhalb von Sekunden beginnen. Tennant und Wiggers fanden durch Koronararterienligatur nach weniger als einer Minute Verkürzung der Systole und Verminderung der Kontraktilität (181,S.32.2). Es gibt derzeit mindestens fünf Hypothesen, die es erlauben, diesen Befund zu erklären, wobei durchaus auch ein Zusammenwirken vorstellbar ist. Die Mechanismen seien hier nur kurz zusammengestellt, da die tatsächliche Rolle noch diskutiert wird: 1. ATP-Mangel, 2. ADP-Anhäufung, 3. Acidose, 4. Anhäufung von Phosphaten, 5. Anhäufung von Fettsäuren.

Die funktionelle Bedeutung des Pumpversagens bei O_2-Mangel kann darin gesehen werden, daß der Sauerstoffverbrauch im ischämischen Myocard erheblich eingeschränkt und damit der Zelltod hinausgezögert wird (181,S.32.5). Wenn dieser Zustand weiter anhält, kommt es nach etwa 20-60 Minuten zu einer zunehmenden ischämischen Kontraktur mit Zunahme der diastolischen Spannung, die wahrscheinlich den Beginn einer irreversiblen Schädigung anzeigt. Etwa 1 Stunde nach Ischämiebeginn ist beim Menschen eine irreversible Schädigung anzunehmen. Eine Reihe von Vorgängen, die in dieser Phase auftreten, sind beschrieben, z.B. die

Abnahme des ATP-Gehaltes. Die Bedeutung einiger Vorgänge ist jedoch noch unklar, z.B. die beobachtete Anhäufung von langkettigen Fettsäurederivaten oder der Mechanismus der "Reperfusionsnekrose" (plötzlicher, ausgeprägter Zelluntergang bei Reperfusion längere Zeit ischämischen Gewebes).

Die unter Höhen-Hypoxie beim Menschen gefundenen Veränderungen (267,S.1523) zeigt die folgende Tabelle 7:

TABELLE 7 : Veränderungen durch Höhenhypoxie (Mensch)

Parameter		260 m	2250 m	3500 m	5000 m
Pulmonalismitteldruck	1	12,5	13,8	15,3	19,5
Lungengefäßwiderstand	2	70,8	81,1	92,9	100,7
Herzfrequenz	3	72	87	90	93
Herzminutenvolumen	4	9,1	8,9	8,9	11,7
Schlagvolumen	5	123	115	112	125
Mittl. art. Blutdruck	1	98	97	96	98
Atemminutenvolumen	4	7,2	8,0	8,5	10,5
pO2 arteriell	1	89	67	57	37
O2-Sättigung, arter. %		96	94	90	72

Einheiten : 1 : mmHg; 2 : dyn*s/cm hoch5; 3 : bpm;
4 : l/min; 5 : ml/min (Quelle: 267,S.1523)

Diskussion der einzelnen Messwerte

(COHb-Werte) Die COHb-Werte zeigten in den Versuchen bei arterieller Blutentnahme einen Verlauf mit linearer Regression um 0,9 (vergl. Abb. 30 und 32). Dies entspricht der Anfangsphase des bei Gleichgewichtseinstellung bekanntermaßen exponentiellen Kurvenverlaufes des COHb.

Die peripher-venösen Werte zeigten hiervon eine Abweichung, die besonders in der Anfangsphase bei etwa 5 Minuten ausgeprägt ist. Die gemessenen Werte liegen dabei deutlich unter den arteriellen. Erst nach etwa 10 bis 15 Minuten ist eine Angleichung zu verzeichnen (vergl. Abb. 25 und 26/2).
Dieser Unterschied ist aus Überlegungen zur Verteilung des CO in den verschiedenen Kompartimenten zu erwarten und müßte in der Evasionsphase gegenteilig auftreten, das heißt, die arteriellen COHb-Werte würden niedriger als die venösen sein.
Dieses Phänomen deutet sich in Versuch 5 (Abb. 26/3) an, bei dem nach schneller Angiftung mit 2000 ppm CO auf 78 ppm übergegangen wurde und die arteriellen Werte unter den venösen liegen. Dies ist auf die CO-Abgabe bei der Lungenpassage zurückzuführen. Entsprechend der langen Halbwertzeit tritt hier erst nach sehr viel längerer Zeit eine Angleichung der Werte auf.
Diese Verteilungseffekte können besonders bei kurzzeitigen Versuchen mit hoher CO-Konzentration zu Fehlinterpretationen führen, wenn peripher venöses Blut zur Bestimmung des COHb verwendet wird.

(PAS, PAD, HFR) Der Blutdruck ist der in den Körpergefäßen gegenüber der Atmosphäre gemessene Druck. Neben der Pumpleistung des Herzens (Zeitvolumen) spiegelt er den Gefäßwiderstand (Wandspannung und Elastizität) sowie die Blutviskosität wieder und ist - unterstützt durch andere Mechanismen, wie z.B. die venöse Muskelpumpe oder Sogwirkung auf die intrathorakalen Venen bei der Inspiration - die treibende Kraft für die Blutzirkulation.
Unter CO-Einwirkung wird in der Literatur eine Blutdruckerhöhung beim Menschen beschrieben (234,S.93). Eine wesentliche Steigerung des Blutdruckes ist zu erreichen entweder durch Erhöhung des peripheren Widerstandes oder der Auswurfleistung des Herzens. Während eine Erhöhung der Auswurfleistung insbesondere den systolischen Blutdruck erhöht, führt eine Erhöhung des peripheren Widerstandes vor allem zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdruckes. Die Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) steigern Kontraktionskraft, Frequenz und Erregbarkeit am Herzen und erweitern die koronaren Blutgefäße. Adrenalin bewirkt eine Vasodilatation der Skelettmuskulatur (121,

S.316), so daß der periphere Widerstand insgesamt abnimmt; Noradrenalin führt zu einer systolischen und diastolischen Blutdrucksteigerung mit dadurch reflektorisch ausgelöster (Barorezeptoren) Bradycardie mit Senkung des HZV. Die Wirkungen ergeben sich aus der unterschiedlichen Reaktion und Verteilung der Katecholaminrezeptoren (alpha, beta1, und beta2).

Die Versuche zeigten unter CO-Wirkung eine Zunahme von systolischem und diastolischem Blutdruck, wobei der systolische Wert etwas stärker anstieg und die Herzfrequenz ebenfalls zunahm. Dies deutet auf eine Noradrenalinwirkung hin, die neben einer peripheren Widerstandserhöhung über positive Inotropie und Chronotropie zu einer erhöhten Auswurfleistung geführt hatte.

Eine solche Katecholaminausschüttung mit Verringerung des Verhältnisses Adrenalin / Noradrenalin, d.h. mit einem vergleichsweise wesentlich höheren Noradrenalinausstoß ist - zumindest beim Hund - als Hypoxiewirkung bekannt, während bei Blutverlust oder allgemeiner Alarmreaktion hauptsächlich Adrenalin ausgeschüttet wird (121,S.318f). Auch bei Katzen wurde die Kombination eines Anstieges von Herzfrequenz, Kontraktilität und arteriellem Blutdruck in Verbindung mit Steigerung der koronaren Durchblutung beschrieben (267,S.89).

Bei Hypoxie bzw. Abfall des pO_2 im arteriellen Blut kommt es zur Erregung der Chemorezeptoren im Aortenbogen. Über die medullären Zentren wird der Sympathikus aktiviert mit entsprechender nervaler und - über die Nebennierenrinde - humoraler, katecholaminvermittelter Beeinflussung von Herz und Kreislauf. Eine solche pressorische Reaktion auf Absinken des pO_2 ist auch beim Menschen gut bekannt (181, S.12.5, 294, S.166).

Im Versuch 3 kommt es zunächst zu einer gleichartigen Reaktion, die dosisabhängig gesteigert erscheint. Nach etwa 3 Minuten kommt es bei einer Steigerung des systolischen Blutdruckes von 10-15 mmHg und einem COHb-Wert von etwa 40 % zu einem Absinken der Herzfrequenz, das begleitet wird von einem Absinken des Sauerstoffverbrauches (VO_2). In dieser zweiten Phase bis zur etwa achten Minute steigt der Blutdruck weiter an und nimmt die Kontraktilität weiter zu.

Dann kommt es zu einem Abfall von Kontraktilität und systolischem und diastolischem Blutdruck. Die COHb-Konzentration beträgt zu diesem Zeitpunkt etwa 70 % .

Eine dritte Phase läßt sich nach der zehnten Minute mit einem deutlichen Abfall von koronarer Durchblutung und Sauerstoffverbrauch abgrenzen. Diese dritte Phase beruht auf dem Absetzen der CO-Exposition.

Die erste Phase bis zur dritten Minute ist mit Anstieg von HFR, CON und Blutdruck als für den Hund typische, katecholaminvermittelte Hypoxiereaktion beschreibbar (s.o.).

Der pO_2 nimmt im arteriellen Blut von Hunden im Bereich von 48 % COHb linear mit ansteigender Carboxyhämoglobinämie ab (234,S.58). Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz nimmt ab und der koronare Blutfluß zu. Diese Reaktionen sind insgesamt als CO-Reaktion zu erwarten.

(Bei Katzen konnte eine 5-fache Inpulsaktivität der Chemorezeptoren bei COHb-Konzentration von 40 % nachgewiesen werden. Beim Menschen konnte bei 25 % COHb die Sympathikusstimulierung durch die Beobachtung von Gefäßreaktionen in der Peripherie nachgewiesen werden (234,S.60).)

Es kommt dann zu einem gleichzeitigen Abfall von Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch bei etwa 35 % COHb. Der sinkende Sauerstoffverbrauch ist hier als Folge der sinkenden Herzfrequenz anzusehen (allerdings wird auch als CO-Folge ein Sinken des Sauerstoffverbrauches beschrieben (234,S.99). Eine direkte Hypoxiewirkung ist nicht anzunehmen, da nach den weiter oben beschriebenen Befunden von Tenant und Wiggers als frühe Hypoxiefolge eine Verminderung der Kontraktilität und Verkürzung der Systole auftritt; im vorliegenden Falle steigt die Kontraktilität jedoch weiter an. Es kann daher hier eine Sekundärwirkung z.B. eine über den Blutdruckanstieg ausgelöste (Barorezeptoren) Reflexbradykardie (121,S.316) sowie eine Aktivierung der arteriellen Chemorezeptoren durch eine Senkung des arteriellen O_2-Partialdruckes, die sowohl sympathische wie parasympathische Efferenzen aktiviert und so eine Bradycardie und einen Blutdruckanstieg auslöst (181,S.12.5).

Der Kontraktilitätsabfall nach sieben Minuten bei 65 % COHb, könnte als beginnende Hypoxiewirkung gedeutet werden und den Blutdruckabfall bedingen. Für das Verhalten des Blutdruckes unter CO-Einwirkung ist allerdings auch eine periphere Vasodilatation bei allgemeiner Hypoxie in Betracht zu ziehen.

So zeigten Versuche an Katzen und Kaninchen bei 35 % COHb eine erhöhte Durchblutung der hinteren Extremitäten von 50 auf 61 bzw. 42 auf 60 ml/min (234,S.101).

(CON) Kontraktilität bedeutet ganz allgemein die Fähigkeit biologischer Strukturen zur Zusammenziehung. Am Herzen ist dies ein so komplexer Vorgang, daß er auch durch eine Reihe von Parametern nur mit Einschränkungen beschreibbar ist.

Während die Austreibungsphase zunehmend durch Parameter wie Ejektionsfraktion, normalisierte mittlere zirkumferentielle Verkürzungsgeschwindigkeit oder normalisierte mittlere systolische Austreibungsgeschwindigkeit beurteilt werden (267,S.78) ist die max. Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dtmax) der wohl verbreitetste Kontraktilitätsparameter. Unter Berücksichtigung der Abhängigkeit z.B. von der Größe der Vorbelastung und der interindividuell relativ starken Schwankungen kann ein Anstieg von dp/dtmax. mit Abnahme des enddiastolischen Druckes oder Volumens nur eine Zunahme der Kontraktilität bedeuten (181,S.7.20). Die Werte ermöglichen eine grobe Abschätzung des Kontraktilitätszustandes (267,S.77). Der Normalwert beträgt in Ruhe 1400-1700 mmHg/s und kann unter Belastung bis 8000 mmHg/s (beim Hund 15000) ansteigen.

Unter physiologischen Bedingungen wird diese Kontraktilitätssteigerung hauptsächlich über die sympathischen Herznerven ausgelöst (267,S.75). Dazu können eine Stimulierung durch zirkulierende Katecholamine, andere Einflüsse des Ionenmilieus oder hormonal-humorale Faktoren kommen.

Ein quasi autoregulativer Mechanismus ist nach dem Frank Starling-Gesetz über eine Veränderung der Ausgangsspannung möglich, spielt jedoch für die normale Regulation des Schlagvolumens gegenüber den nervösen Mechanismen eine ganz untergeordnete Rolle (267,S.74).

Daneben ist eine Frequenzinotropie bekannt, die auch am isolierten, denervierten Herzen auftritt und als sogenannter "Bowditch Effekt" oder " Treppe " bekannt ist (267,S.76).

Negativ inotrope Wirkungen vermittelt nervös der Parasympathikus. Dabei ist die Wirkung an den Vorhöfen ausgeprägt; am Ventrikelmyokard ist die Wirkung zwar schwach, aber vorhanden. Es bestehen speziesbedingte Unterschiede in der Ausprägung.

Zum Sympathikus besteht ein sogenannter "akzentuierter Antagonismus"; bei gleichzeitiger Aktivierung überwiegt der Sympathikus (im Gegensatz zur Frequenzwirkung) (181,S.12.3). Bekannte weitere Ursachen sind Hypoxie, Hyperkapnie und Acidose (121,S.505).

Die physiologische Bedeutung der Kontraktilität liegt in dem bestimmenden Einfluß auf das Schlagvolumen (neben der Vordehnung und dem zu überwindenden Widerstand) begründet.

Unter CO-Einfluß ist also eigentlich konzentrationsabhängig eine Verminderung der Kontraktilität zu erwarten; allerdings nicht als CO-Wirkung sondern als Folge der dadurch ausgelösten Hypoxie. Es waren also eine Reihe von Interaktionen zu erwarten.
Die Versuche zeigten bei den mittleren CO-Konzentrationen um 2000 ppm mit COHb-Werten um 10 % keine wesentliche Veränderung, bei leicht ansteigender Tendenz. Dieser Anstieg wird bei den höheren Konzentrationen offenbar dosisabhängig deutlicher; die Ausgleichsgeraden zeigten jedenfalls eine Zunahme der Steigung und die Werte geringere Streubereiche.
Hierin ist sicher eine Kompensationsreaktion zu sehen, bei der die oben beschriebenen Mechanismen wirksam werden.
Bei Versuch 3 muß hierzu die erste Phase bis zur siebten Minute betrachtet werden, da sich hier, wie schon bei Abb.14 und unter PAS beschrieben, für die Parameter kein linearer Verlauf ergeben hatte. Die Kontraktilität steigt in diesem Versuch bis zur 7. Minute entsprechend etwa 65 % COHb an und fällt dann ab, was von einem entsprechenden Blutdruckverhalten begleitet wird.
Die Versuchsergebnisse zeigen also, daß bis zu einer COHb-Konzentration von 65 % positiv inotrope Einflüsse wirksam sind, die zu einem leichten Anstieg der Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels führen.
Im Rahmen der Gesamtregulationsbreite der Kontraktilität beim Hund zwischen 1500 und 15000 mmHg sind die beobachteten Veränderungen allerdings als geringfügig anzusehen.
An positiv inotropen Einflüssen kommt einmal die leichte Steigerung der Herzfrequenz über die Bauditch-Treppe in Betracht. Da der bei CO-Einwirkung zu beobachtende Herzfrequenzanstieg durch Betablocker hemmbar ist, müssen außerdem Sympathikuseinflüsse angenommen werden; beim Hund ist als Hypoxiewirkung eine Katecholaminwirkung mit Überwiegen des Noradrenalins bekannt.
In der Literatur wurden von Cramlet (82) und Adams (4) im Bereich bis 30 % COHb entsprechende Beobachtungen bei Hundeversuchen mitgeteilt. Beide fanden keine signifikante Veränderung der linksventrikulären

Druckanstiegsgeschwindigkeit, wobei die Werte jedoch eine ansteigende Tendenz mit zunehmender COHb-Konzentration (bis 30 % COHb) andeuten.

(EDP) Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (EDP) ist ein Vorlastparameter des Herzens (preload). Er ist zusammen mit dem Aortendruck (afterload) ein bestimmender Faktor für das Schlagvolumen. Der Parameter war in allen Versuchen praktisch unverändert.
Dem entspricht die Beobachtung eines bis 5000 m Höhenhypoxie unverändert gleichbleibenden Schlagvolumens beim Menschen (267, S.1523).

(PPM) Der pulmonal arterielle Mitteldruck (PPM) zeigt unter Hypoxie ohne körperliche Belastung einen deutlichen Anstieg, der als sogenannter Euler-Liljestrandreflex bekannt ist. (267, S 524). Der Anstieg im Versuch 6 ist damit erklärbar und entspricht in der Größenordnung den Veränderungen, die bei einer akuten Höhenhypoxie von 5000 m zu beobachten waren (267,S.1524).
Die Lungengefäße reagieren auf Verminderung des pO_2 im Gegensatz zum Koronargefäßsystem mit einer Verengung; damit werden nicht belüftete Lungenabschnitte von der Perfusion ausgeschlossen.
Wenn das Verhalten unter CO-Einwirkung für die Versuche 4-6 zusammen betrachtet wird (siehe Abb.33) ist ein einfacher Zusammenhang nicht erkennbar. Es müssen daher komplexe Wechselwirkungen bzw. Überlagerungen oder Sekundäreffekte beteiligt sein, die über den Lungengefäßwiderstand wirksam wurden; Hinweise auf eine Erhöhung des HZV lagen nicht vor.

(CFL) Die Herzmuskeldurchblutung erfolgt über die bereits vor der Aortenklappe (Sinus aortae) entspringende rechte und linke Koronararterie. Nach ihrem Verlauf im Sulcus coronarius teilt sich die linke in einen Ramus circumflexus und einen R. descendens. Während beim Menschen in der Versorgung individuell sehr unterschiedliche Typen (überwiegend rechts, überwiegend links oder balancierte Versorgung) vorkommen, ist beim Hund praktisch immer eine dominierende linke Koronararterie vorhanden (292,S.535).

Bei direkten Messungen am narkotisierten Hund wurde gefunden, daß 85 % der gesamten Koronardurchblutung in die li. A. cor. fließen und 15 % in die rechte. Bei Hund und Kaninchen gibt es im Gegensatz zum Menschen noch einen von der linken A.cor. abgehenden Septumast, der ca. 11-12 % des Gesamtflusses erhalten soll (203,S.185). Die größeren Arterien und Venen des Herzens verlaufen an der Oberfläche und nur die Abzweigungen verlaufen in der Muskulatur.
Zwischen den Arterien sind Anastomosen vorhanden, über deren funktionelle Wirksamkeit die Ansicht vorherrscht, daß sie in der Regel Ergebnisse eines Wachstumsvorganges sind und für akute Regulationen z.B. bei plötzlichem Koronarverschluß nicht in nennenswertem Ausmaß aktiviert werden können; ihre Bedeutung ist stark speziesabhängig. Der Abfluß des Koronarblutes erfolgt haupsächlich in den Sinus coronarius im rechten Vorhof. Beim narkotisierten Hund stammt etwa 1-3 % des Sinusausflusses aus der rechten A.cor. und etwa 15 % des Blutes aus der linken A.cor. werden nicht im Sin.cor. wiedergefunden (203,S.188-189). Der restliche Teil des Blutes fließt durch andere Venen vorwiegend in den rechten Vorhof ab, bzw. über die Thebesischen Gefäße direkt in die Herzhöhlen.

1. **Normbereich :** Der normale koronare Fluß (CFL) beträgt beim Menschen etwa 250 ml/min und wird wegen der Vergleichbarkeit in der Regel auf 100 g Gewebe bezogen, so daß sich ein Ruhe-Normalwert von 80-100 ml/min*100 g ergibt. Die Flußrate ist für den Hund etwa gleichgroß wie für den Menschen (292,S.538).
Der normale CFL kann beim gesunden Hundeherzen auf das 4-5fache des Ruhewertes und beim Menschen (pharmakologische Dilatation) auf das 4fache gesteigert werden (203,S.195f).
Zuverlässige Messungen des CFL am menschlichen Herzen unter Belastung liegen bisher nicht vor (267,S.455). Bei Schlittenhunden in Alaska mit chronisch implantierten Flowmetern wurde maximal eine 6fache Steigerung des CFL gefunden. Beim Menschen wurden mit submaximaler Belastung (untrainiert) CFL-Werte von 260-300 ml/min/100 g und bei pharmakologischer Dilatation 450 ml/min/100 g gefunden (267,S.455).
Es ist seit langem bekannt, daß eine Verminderung des O_2-Angebotes an das Herz zu einer Koronardilatation mit Steigerung des CFL führt

(Hilton und Eichholtz 1925). Dies gilt sowohl für das intakte Herz in situ, als auch für das Herz/Lungen Präparat und das isolierte Herz (203, S.205). Es muß sich hierbei also um einen lokalen Mechanismus handeln.
Rein konnte 1951 wohl erstmals zeigen, daß am narkotisierten Hund bereits eine Senkung der arteriellen O_2-Sättigung um wenige Prozent zu einer meßbaren Dilatation führt.

2. **Koronarreserve** : Ein häufig verwendeter und hier wichtiger Begriff ist die sogenannte Koronar-Reserve (KR).

Ausgehend von der Koronardurchblutung und den wesentlichen Faktoren für ihre Steigerungsfähigkeit (Widerstand des Koronargefäßsystems) kann man die KR als Verhältnis aus Widerstand in Ruhe zu Widerstand bei Belastung bzw. maximaler Dilatation definieren (181,S.8.3.; 267). Hiermit werden allerdings die myokardialen Komponenten der Durchblutungssteigerung nicht erfaßt.
Betrachtet man als Zweck der Durchblutung die Anlieferung von Substraten und hierbei O_2 als begrenzenden Faktor (s.o.), so ergibt sich neben dem erhöhten Antransport auch noch die Möglichkeit einer erhöhten Ausschöpfung des Angebotes. Wenn dies auch speziell am Herzmuskel nur noch in geringem Umfange möglich ist, da bereits in Ruhe eine etwa 70 %ige Ausnutzung vorliegt, so wird eine Steigerung auf 90 % für möglich gehalten (203, 267). Bei Ruhedurchblutung von 80 ml/min*100 g, einer $AVDO_2$ von 14,5 Vol.% ergäbe sich ein O_2-Angebot von 11,6 ml O_2/min*100 g. Bei einer Steigerung des CFL auf das 4fache (also nach dem oben Gesagten einer KR von 4 bzw. 400 %) läge unter Annahme einer Steigerung der O_2-Ausnutzung auf 90 % der maximal zur Verfügung stehende O_2 bei 74,0 ml O_2/min*100 g und damit eine O_2 bezogene KR von 7 bzw. 700 % vor.
In beiden Fällen wird praktisch die Regulationsbreite als Reserve bezeichnet. Eine dritte Möglichkeit besteht darin, den bei maximalem O_2-Verbrauch verbleibenden Angebotsrest als KR zu bezeichnen. Bei obigen Daten ergäbe sich mit einem maximalen VO_2 von 36 ml/min*100 g (isoliertes Herz) eine KR von 100 %; anders formuliert bei einer Einschränkung der Steigerung des CFL auf die

Hälfte wäre trotzdem noch der maximale O_2-Bedarf zu decken (vergl. 203,S.204). Krayenbühl gibt als maximal gemessenen VO_2 allerdings 80 ml/min*100 g an (181), so daß keine Reserve in diesem Sinne verbliebe.

Insgesamt kann der Begriff der KR also sehr komplex betrachtet werden und würde letztlich sämtliche Kompensationsmechanismen umfassen, also auch die CFL-Steigerung durch Erhöhung von Perfusionsdruck, Herzfrequenz oder Kontraktilität. Damit würden aber extravasale Komponenten erfaßt und unter Einbeziehung auch der Ausschöpfungsänderung schließlich statt der koronaren eine kardiale Reserve betrachtet, die dann auch noch für jedes Substrat getrennt gesehen werden müßte. Je nach oxidiertem Substrat ist der Wirkungsgrad des Herzens unterschiedlich; 1 Mol O_2 liefert an ATP mit : Glykogen 6,5 Mol, Glucose 6,34 Mol, Lactat 6,0 Mol, Fettsäuren 5,6 Mol. Über das Substrat ist also eine Variationsbreite von 0,9 Mol ATP entsprechend 16 % möglich.

Es erscheint daher sinnvoll mit KR die Steigerungsfähigkeit der koronaren Durchblutung als Verhältnis "Ausgangswiderstand/Widerstand unter max. Dilatation" zu bezeichnen, das bestimmbare und reproduzierbare Ergebnisse liefern kann und die Existenz weiterer Kompensationsmechanismen zu berücksichtigen.

Als Normalbereich beim Menschen wurden angegeben (ml/min/100 g): CFL: 42-86; VO_2: 4,8-11,1; koronarer Ausgangswiderstand: 0,41-1,51 mmHg; koronarer Widerstand bei max. Dilatation 0,20-0,34 mmHg; KR: +300 % bis +400 % (267,S.457).

3. **Herzfehler** : Bei verschiedenen Herzfehlern wurden die folgenden KR gemessen : Aorteninsuffizienz von 170 %, Konzentrische Aortenstenose 195 %, Exzentrische AS 88 %, Hypertroph. Obstrukt. Kardiomyopathie 264 %, Komb. Aorten. Mitralvitien 75 %, Mitralinsuff. 126 %, Mitralstenose mit Sinusrhythmus 240 % und mit Vorhofflimmern 68 % (267,S.456).

Die Herzfehler bedeuten also durch unterschiedliche Einschränkung der koronaren Regulationsbreite ein z.T. ganz erhebliches Hypoxierisiko.

4. **Koronarsklerose / Ergometrie :** Bei einer Fahrradergometerbelastung entspricht ein CFL-Anstieg von 100 % bei Normalpersonen einer Belastung von etwa 60 Watt, bei Patienten mit nachweisbarer Koronarsklerose nur etwa 30 Watt (267,S.456). Eine Verdoppelung der Belastung hatte im Normalkollektiv etwa eine Verdopplung des CFL-Anstieges zur Folge, während die Beziehung im Koronarkollektiv einen steileren Verlauf zeigte, und die Steigerungsfähigkeit nur bis etwa 130 % reichte.

5. **CO_2 / pH-Wert :** Während die Auswirkung von CO_2 und pH-Wert noch nicht ganz klar bestimmt bzw. gegeneinander abgegrenzt sind, ist O_2-Mangel nach Lochner der bisher stärkste bekannte Reiz für eine Dilatation der Koronargefäße (203,S.206). Der Mechanismus ist bis heute ungeklärt, wobei eine Vielzahl von Hypothesen diskutiert werden (direkte O_2-Wirkung, Wirkung über Chemorezeptoren, Stoffwechselmetabolite, Histaminfreisetzung, Adenosinanhäufung. Da die Wirkung auch am isolierten Herzen nachweisbar ist, muß ein überwiegend lokaler Mechanismus vorliegen.

6. **Katecholamine** : Die Wirkung der Katecholamine ist dosisabhängig unterschiedlich und wird über alpha, beta1 und beta2 Rezeptoren vermittelt. In geringer Dosis hat Adrenalin eine primär dilatatorische Komponente, es erhöht CFL ohne VO_2 zu steigern, während Noradrenalin beide nicht verändert. In höherer Dosis steigern beide CFL und VO_2 erheblich.

7. **Nervöse Einflüsse :** Die Wirkungen nervöser Einflüsse sind bis heute umstritten, da Struktur und Funktion der nervösen Versorgung des Herzens noch nicht ganz geklärt sind und wegen der komplexen Reaktionen primäre und sekundäre Wirkungen nur schwer differenziert werden können; so hat der Sympathikus offenbar primär eine vasokonstriktorische Wirkung, der aber über lokale metabolische Auswirkungen eine Dilatation folgen soll (267).

8. Versuchsergebnisse : Die Versuche zeigten durchweg eine ausgesprochen lineare Abhängigkeit und einen dosisabhängigen Anstieg (Versuch 5 einen entsprechenden Abfall).
Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur, die in der folgenden Tabelle 8 gegenübergestellt werden.

TABELLE 8 : Vergleich CFL/COHb-Änderungen beim Hund

Untersucher	CO (ppm)	Zeit (min)	Änderung COHb	Änderung CFL	CFL/ COHb	Quelle
Erickson ´72	100	300	8,3	21	2,5	234,S.99
- " - ´72	100	180	7,1	18	2,5	101
Ayres ´70	58000	kurz	25	100	4,0	234,s.99
Adams ´73	1700	30	5	13	2,6	4
Adams ´73	1700	?	20	54	2,7	4
Eigene Ergebnisse						
Versuch 1	1700	20	15	35	2,3	
2	1700	20	17	36	2,1	
3	12000	7	54	94	1,7	* (s.u.)
4	2140	16	15	25	1,7	
5	78	110	-1,9	-15	7,9	
6	8000	14	47	200	4,3	

Unter COHb und CFL ist jeweils die Änderung in Prozent gegenüber dem Ausgangswert angegeben.
* : Bei Versuch 3 müssen Sekundäreffekte in Betracht gezogen werden (vergl. Abb.14,S.98 und Erläuterung).

Bei den eigenen Untersuchungen war aufgefallen, daß sich CFL offenbar nicht gleichbleibend mit der COHb-Konzentrationsänderung erhöht, sondern daß trotz gleicher COHb-Konzentration bei schneller Angiftung mit hoher CO-Konzentration eine stärkere Erhöhung des CFL erfolgt als mit niedriger CO-Konzentration. In die Erhöhung von CFL geht also neben

der COHb-Konzentration auch die Anstiegsgeschwindigkeit mit ein. Diese Beobachtung findet sich auch beim Vergleich der Literaturangaben im Verhältnis CFL zu COHb, das bei den niederen Konzentrationen mit 1,7 bis 2,5 gefunden wird und bei den hohen (Ayres) bei 4 liegt.
Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung, daß nach schneller Angiftung auf 12 COHb mit 2000 ppm CO ein diesem entsprechender Anstieg des CFL erfolgt. Bei Aufrechterhalten der CO-Exposition mit 78 ppm in Versuch 5 kehrt der CFL bei der geringen COHb-Abnahme um etwa 2 % COHb trotz Bestehenbleibens des COHb-Wertes von 10 % am Versuchsende von 10 auf seinen Ausgangsruhewert zurück (vergl. Abb. 33). Es muß also ein anderer Kompensationsmechanismus in Betracht gezogen werden; bei der geringen COHb Konzentration kommen mehrere in Frage. Auch eine Substratumstellung ist in der Lage den O_2-Verbrauch im Rahmen von ca. 15 % zu verändern oder ein pH-Abfall. Zu diskutieren wäre auch ein Anstieg des 2,3-Diphosphoglycerates, der bei längerer Exposition sicher eine wesentliche Rolle spielt.

In der folgenden Tabelle 9 sind Literaturangaben und die eigenen Ergebnisse über die CFL-Änderungen bei körperlicher Belastung und CO-Einfluß gegenübergestellt.

TABELLE 9 : CFL bei körperlicher Belastung / CO (Hund)

CFL-Zunahme %	68	134	182	(267,S.93)
Laufbandbelastung	4	8	12	- " -
O_2-Verbrauch ml/min/kg	15	20	30	(267,S.83)
O_2-Verbrauch % von Max.	17	22	33	(Max.= 90)
COHb %	35	42	47	Abb. 32

Wie bereits oben angegeben, sind beim Menschen zuverlässige CFL-Messungen unter Belastung nicht verfügbar. Nach den Werten von Holmberg et al. 1971 (267,S.456) führt eine Belastung mit 60 Watt beim Gesunden, bzw. 30 Watt bei nachweisbarer Koronarsklerose, zu einer CFL-Erhöhung um 100 % des für beide Gruppen gleichen Ausgangswertes. Die Versuche hatten beim Hund eine CFL-Erhöhung um 100 % bei etwa 30 % COHb ergeben.

9. **Übertragung auf den Menschen :** Eine Übertragung dieser Werte auf den Menschen ist schwierig, da trotz einiger Gemeinsamkeiten (z.B. etwa gleich: Affinität des CO zum Hb, CFL pro 100 g und bei großen Hunden sogar etwa gleiches Herzgewicht um 300 g) einige wesentliche Unterschiede bestehen.

1. Der maximale Sauerstoffverbrauch liegt beim Hund bei 90 ml/min/kg (267,S.83), beim Menschen je nach Lebensalter (20/70 Jahre) bei 50/30 ml/min/kg (217a,S.339); Ruhewert beim Hund etwa 6 ml/min/kg beim Menschen etwa 4 ml/min/kg (217a,S.193). Zwischen VO_2 und Leistung besteht dabei ein linearer Zusammenhang; beim Menschen erfordert eine Leistungssteigerung um 1 Watt eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme um 12 ml/min (268a,S.12). Da der O_2-Verbrauch des Herzens substratabhängig um maximal 16 % verändert werden kann (s. bei KR), ist bei sonst gleichem Wirkungsgrad beim Hund also eine größere Leistungsreserve zu sehen, die sich auch in der maximalen Herzfrequenz von 300 bpm bei Belastung zeigt.
2. Die Sauerstoff-Extraktion ist bei Mensch und Hund unterschiedlich. Der Mensch hat in Ruhe eine Extraktion von 65 %, die auch bei Belastung nur auf 70 % erhöht wird (267,S.84) was sich in der geringfügigen Verminderung des venösen pO_2 zeigt (267,S.453). Der Hund hat in Ruhe eine etwas höhere Extraktion von 75 % und kann diese bei Belastung auf 90 % steigern (267,S.84). Diese Kompensationsmöglichkeit wird vom Hund vorrangig ausgenutzt, da sich auch bei extremer Extraktion noch eine KR von 50 % nachweisen läßt (267,S.84). Der Mensch muß hierzu bereits das Sauerstoffangebot über eine Steigerung der Durchblutung erhöhen.

Beim Menschen wären demnach also bei gleichen COHb-Werten ausgeprägtere Steigerungen des CFL und frühere Erschöpfung der Kompensationsmechanismen zu erwarten und die am (großen) Hund gefundenen Werte können bereits mit einer "Sicherheitsreserve" als Minimalwerte für den Menschen angesehen werden, d.h. bei einem COHb-Wert von 30 % ist eine CFL-Erhöhung um 100 % zu erwarten, was bei Normalpersonen etwa einer Fahrradergometerbelastung von 60 Watt entspräche (vergl.267,S.456). Die Myocarddurchblutung könnte theoretisch (Extrapolation aus Abb. 32) bei

einer KR von +300 % maximal etwa 75 % COHb in Ruhe kompensieren; dies entspricht der einfachen Überlegung, daß das 4fache Angebot an O_2-Trägern die funktionelle Verminderung dieser Träger auf 1/4 ausgleicht (ohne Berücksichtigung der Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve).

Dies sind allerdings globale Betrachtungsweisen, die nicht berücksichtigen, daß der O_2-Bedarf und die Durchblutung im Herzen nicht gleichmäßig sind; die Papillarmuskeln müssen kurzzeitig das Durchschlagen der Klappensegel abfangen, die Innenschichten sind bei maximaler Druckbelastung das "Ende der Versorgungsstrecke" und schließlich müssen durch Stenosen oder Variationen in der Gefäßversorgung lokale Durchblutungsunterschiede angenommen werden. Messungen des pO_2 im Hirngewebe mit Platinstichelektroden ergaben pO_2-Profile mit Werten von 60 mmHg bis hinunter auf etwa 1 mmHg; diese Werte sind nach Schwickardi und Lübbers eben noch in der Lage die Cytochromoxydase ausreichend zu sättigen (352,S.151).

Bereiche mit so niedrigem pO_2 sind bei Senkungen des O_2-Angebotes sicher besonders gefährdet. In der Tat wurden bereits recht früh als Folge der CO-Vergiftung wie auch anderer Ursachen (Hypoxie, hämorrhagischer Schock, Unterdruck etc.) typischerweise nicht große Infarkte / Nekrosen, sondern eher disseminierte, kleinherdige hypoxidotische Herzmuskelnekrosen beobachtet (Tab.1(4):1865 Klebs; 267,S.892f).

Es ist nicht auszuschließen, daß es noch vor Ausschöpfung der Koronarreserve zu Einzelzellnekrosen kommt. Da Messungen mit Mikroelektroden am schlagenden Herzen technisch nicht realisierbar sein dürften und die bisherigen szintigraphischen Methoden zu "grob" scheinen werden vielleicht kernspintomographische oder ähnliche Untersuchungen Aussagen hierzu ermöglichen.

Abgesehen von solchen Grenzbereichen kann über die Steigerung der koronaren Durchblutung das O_2-Angebot an das Herz über weite Bereiche auch bei Belastung bzw. Hypoxie konstant gehalten werden. Dies Regulation reagiert bereits auf geringe Änderungen der arteriellen O_2-Sättigung. Der genaue Mechanismus ist derzeit noch nicht völlig geklärt. Sicher liegt eine überwiegend lokal/metabolische Steuerung vor. Eine absolute Wirkungsschwelle ließ sich nicht nachweisen und wurde auch in der Literatur nicht berichtet.

(VO2, AVD) Der O_2-Verbrauch (VO_2) des intakten Herzens liegt in der Größenordnung von maximal etwa 25 ml/min/100 g; bei Hunden unter schwerer Laufarbeit wurde ein Anstieg des VO_2 von 3,6 auf 22 ml von Gregg 1967 gefunden (203,S.200).

Die O_2-Ausschöpfung des Herzens ist hoch und beträgt normal schon etwa 2/3 bei der Passage durch den Herzmuskel. Sie ist bei Mensch und Hund unterschiedlich und beträgt in Ruhe beim Menschen 60-65 % gegenüber 75 % beim Hund und unter Belastung beim Menschen 70 % gegenüber 90 % beim Hund (267,S.84). Die Steigerungmöglichkeit der O_2-Extraktion ist beim Hund also um 10 % größer; er nutzt diese Kompensationsmöglichkeit vor Ausschöpfung der Koronarreserve (s. auch bei CFL).

Der pO_2 im venösen Koronarblut liegt bei etwa 16 mmHg (beim Menschen etwa 25 mmHg bei arterieller Sättigung von 97 %, venöser Sättigung von 45 % und $AVDO_2$ von ca. 10) (203,S.200).

Der kritische venöse O_2-Druck zeigt sich im Verhalten der Milchsäureverwertung durch den Herzmuskel und liegt nach Untersuchungen von Bretschneider bei 6 mmHg (267,S.104); dies wurde durch Untersuchungen von Lochner an Laufband arbeitenden Hunden bestätigt (203,S.201). Der kritische mitochondriale pO_2 bei maximaler Atmung liegt unter 3 mmHg (267,S.104).

Maximale Koronardilatation wird oft erst erreicht, wenn der venöse pO_2 auf diese kritischen Werte abgesunken ist (267,S.455). Die Werte für andere Organe liegen höher und werden z.B. für das Gehirn mit 17 mmHg und für den Skelettmuskel in Ruhe/unter Belastung mit 29/9 mmHg angegeben (267,S.104). Dadurch werden die in der älteren Literatur häufigen Berichte über Kollapszustände bzw. Muskelversagen bei Fluchtversuchen verständlich. Besonders eindrucksvoll ist der Fall einer Vergiftung, bei der das tot aufgefundene Opfer zwar noch gut die drohende Gefahr erkennen und dies mit der Bitte um Hilfe schriftlich niederlegen konnte, jedoch nicht mehr in der Lage war, den Raum zu verlassen sowie die schriftlichen Schilderungen eines Selbstmörders, der sich mit Kohlendampf tötete (253,S.374f).

Der zelleigene **Substratvorrat** des Herzens kann die Kontraktionskraft bei ausreichendem O_2-Angebot für etwa 30 min (267,S.105) aufrechterhalten.

Der O_2-Vorrat in der Herzmuskelzelle ist gering und reicht, berechnet aus dem an Myoglobin gebundenen und physikalisch gelöstem Anteil für etwa 8 Systolen (Myoglobingehalt 0,4 g/100 g binden ca. 0,5 ml O_2 bei 1,27 ml O_2/g Myoglobin. Physikalisch gelöst sind bei pO_2 von 40 mmHg ca. 0,15 ml O_2/100 g; der O_2-Verbrauch des Herzens ist pro Kontraktion mit 0,1 ml O_2/100 g anzusetzen (203,S.201)).
Wesentliche chemische Reserven in Form der energiereichen Phosphate sind nicht vorhanden (der gesamte ATP-Gehalt wird innerhalb von Sekunden mehrfach umgesetzt; eine gewisse Speicherung ist dabei über Kreatinphoshat möglich).
O_2-Mangel muß also für das Herz innerhalb weniger Sekunden ausgeglichen werden. Die Beziehung zwischen O_2-Verbrauch und -Angebot ist daher außerordentlich konstant und wird auch unter den verschiedensten hämodynamischen Bedingungen aufrechterhalten (181,S.8.7). Das Angebot wird dabei dem Bedarf mit einer Extraktionsreserve von etwa 35 % angepaßt; der O_2-Bedarf läßt sich als Funktion des O_2-Angebotes durch die Gerade $y = 0{,}5\ x + 1{,}9$ mit $n=158$, $r=0{,}93$, $U=14$ % beschreiben (181,S.8.10).

Das O_2-Angebot kann über O_2-Sättigung (bei entsprechendem Druck auch über den physikalisch gelösten Anteil) und Organdurchblutung geändert werden. Die Koronarperfusion hängt vom Aortendruck und Koronarwiderstand ab. Die Durchblutungssteigerung über eine Senkung des Koronarwiderstandes hat normalerweise die größte Regulationsbreite (s.Abschnitt CFL).
Der Sauerstoffverbrauch ist trainingsabhängig, wobei die Einflüsse für Herz und Skelettmuskel unterschiedlich sind. Bei nahezu gleichen Ruhewerten sind bei Trainierten gegenüber Unterainierten unter Belastung O_2-Verbrauch und Durchblutung am Skelettmuskel erhöht, am Herzen dagegen deutlich (ca. 50 %) vermindert (267,S.104).
Durch Training läßt sich also offenbar der Wirkungsgrad des Herzens verbessern. Körperliche Belastung läßt sich allerdings mit einer CO-Belastung nicht einfach vergleichen, da zumindest einige Regulationsmechanismen des Herzens offenbar unter Belastung anders ablaufen als bei Hypoxie (vergl. z.B. Abschnitt PPM, Aufhebung des Euler-Liljestrand Reflexes).
Über die Substratabhängigkeit vergl. oben.

Das CO hat in der Einatemluft einen Partialdruck, der seinem Anteil an der Zusammensetzung des Atemgasgemisches entspricht. Der entsprechende pCO in der Alveole führt zu einer anteiligen Verminderung des Partialdruckes der übrigen Gase, also auch des pO_2 und damit letztlich zu einer Senkung des arteriellen pO_2. Bei niedrigen CO Konzentrationen kann dies sicher vernachlässigt werden. Die wesentliche Folge der CO-Aufnahme besteht in der Verminderung des arteriellen Sauerstoffgehaltes, die dem Prozentsatz an COHb entspricht.
In den Versuchen wurde fortlaufend die O_2-Differenz zwischen dem Blut in der Aorta (entsprechend den Koronararterien) und dem Sinus coronarius als AVD gemessen (ml O_2/100ml Blut); der Sauerstoffverbrauch des Herzens wurde aus dieser AVD und der Koronardurchblutung CFL berechnet. Durch einige Proben wurde der arterielle und venöse O_2-Gehalt in Volumen-Prozent gemessen (ARO_2 bzw. VEO_2) und daraus die entsprechende Differenz (AVO_2) berechnet.

Mit ansteigendem COHb kam es zu einer entsprechenden Abnahme der AVD bzw. AVO_2, wobei die venösen Werte keine wesentliche Veränderung zeigten. Die Abnahme beruhte offensichtlich auf der durch die Messwerte bestätigten Abnahme des arteriellen O_2-Gehaltes. Die gute Übereinstimmung zwischen Anstieg des COHb und Abfall der AVD ist bei der geringen Extraktionsreserve des Herzens zu erwarten und bestätigt die Genauigkeit der COHb-Bestimmungen.
Bei einem Abfall des arteriellen O_2-Gehaltes kann das O_2-Angebot gemäß der Formel : O_2-Angebot = CFL * arterieller O_2-Gehalt über eine Steigerung der Durchblutung erhöht werden.

Der O_2-Verbrauch läßt sich nach der Formel : VO_2 = CFL * AVD berechnen. Es wird übereinstimmend die Ansicht vertreten, daß VO_2 dem myocardialen Energiebedarf entspricht und durch systolische Wandspannung (Blutdruck, Wanddicke, Radius/Herzgewicht), maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (EDV, Aortendruck, Inotropie) und Herzfrequenz bestimmt wird.
Der in den Versuchen gefundene leichte Anstieg von VO_2 entspricht einer Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz, ist also eine Folge der ablaufenden Regulationen und kein CO Effekt.
In der Literatur wird über Senkung des O_2-Verbrauches berichtet, die

auf einer "Hemmung des Stoffwechsels" beruhen soll und ab 10 % COHb statistisch zu sichern sei; gleichzeitig wird über Untersuchungen an Hunden berichtet, in denen auch bei 30 % COHb keine Abnahme gefunden wurde (234,S.100).
Nur im eigenen Versuch 3 (Abb.14) wurde eine Senkung von VO_2 im Zusammenhang mit Abnahme der HFR bei etwa 35 %COHb gefunden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß CO zu einer Senkung der arteriellen Sauerstoffsättigung bzw. des arteriellen Sauerstoffgehaltes führt.

Die venösen COHb-Werte zeigen in der Invasionsphase eine gegenüber den arteriellen Werten zeitlich verzögerte Erhöhung.
Der weitgehend lineare Anstieg vor allem der koronaren Durchblutung läßt sich gut mit dem ebenfalls weitgehend linearen Anstieg der arteriellen COHb-Werte korrelieren.
Peripher venöse Messungen ergeben während der Invasionsphase erst nach etwa 10 bis 20 Minuten eine Annäherung an diese Werte. Bis dahin müssen erhebliche Abweichungen in Rechnung gestellt werden (vergl. Abb.25 und 26/2).
Wegen dieser Effekte müssen bei Aussagen über CO-Wirkungen die Versuchsparameter: CO-Konzentration, Dauer der CO-Exposition, COHb-Wert mit Entnahmezeit und -ort angegeben werden.

Die Reduktion des O_2-Angebotes gefährdet die O_2-Versorgung besonders des Herzens wegen der mangelnden Reserven und kaum zu steigernden O_2-Ausschöpfung. Bereits geringe Senkungen des O_2-Angebotes müssen daher sehr schnell ausgeglichen werden.
Die dazu notwendige Steigerungen der koronaren Durchblutung beansprucht die Koronarreserve, wodurch die Kompensationsmöglichkeit für andere Belastungen entsprechend eingeschränkt wird.

Schäden durch CO allein wären am gesunden Herzen erst bei hohen Konzentrationen zu erwarten. Das Auftreten von schädlichen Wirkungen wird dabei wesentlich durch gleichzeitig vorhandene Einschränkungen oder Ausschöpfungen der Durchblutungsreserven (z.B. bei gleichzeitiger

körperlicher Belastung, Stoffwechselstörungen, Koronare Herzkrankheit etc.) bestimmt.

Da die Hypoxie durch CO diffus ist, können aber Schäden in Bereichen mit grenzwertiger Sauerstoffversorgung auch bei niedrigen COHb-Werten nicht völlig ausgeschlossen werden.
Die Existenz solcher Bereiche mit pO_2-Werten um 1 mmHg konnte am Hirngewebe nachgewiesen werden (352,S.151) und muß auch am "normalen", gesunden Herzen zumindest in Erwägung gezogen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die CO-Intoxikation sind insbesondere im Bereich niedriger COHb-Werte noch Fragen offen. In einer Literaturübersicht wird dies dargestellt und auf die Probleme einer Grenzwertfindung im Hinblick auf eine gesundheitsschädliche Wirkung hingewiesen.

Niedere COHb-Werte führen in erster Linie zu Herz- und Gefäßbeeinflussungen. Zur Feststellung der Einwirkung kurzfristig hoher bzw. länger dauernder niedriger CO-Konzentrationen bei gleichen Endpunktwerten an COHb wurden Versuche an anästhesierten, thorakotomierten Hunden durchgeführt.
Dabei wurden die Herz- / Kreislaufreaktionen unter verschieden lang dauernder Exposition (10 Minuten bis 2 Stunden) mit unterschiedlichen CO-/ Luftgemischen (78 bis 12.000 ppm CO) gemessen.
Neben einer langfristigen Exposition mit niedriger Konzentration wurden kurzdauernde Angiftungen mit höheren CO - Konzentrationen gewählt, um die durch Boluseffekte auftretenden Herz- / Kreislaufreaktionen und die kreislaufbedingt zu erwartenden Verteilungsverzögerungen durch organspezifische und periphere Blutabnahme zu erfassen.

Die Versuche zeigten eine Differenz zwischen den peripher-venösen und den coronar-arteriellen COHb-Werten.

Konzentrationsabhängig wurde eine Zunahme von Herzfrequenz, Kontraktilität des Herzens und arteriellem Blutdruck gefunden.

Der Sauerstoffverbrauch des Herzens blieb weitgehend konstant; bei schneller Anflutung trat eine erhöhte Extraktionsrate auf.

Die koronare Durchblutung zeigte eine Erhöhung in Beziehung zum COHb, wodurch die Abnahme des arteriellen Sauerstoffgehaltes kompensiert wurde.

Diese Reaktion trat abhängig von der Höhe des COHb-Wertes und von der Anstiegsgeschwindigkeit des COHb auf.

Eine absolute Wirkungsschwelle ließ sich wegen des exponentiellen Verlaufes der Dosis - Wirkungsrelation COHb/CFL nicht bestimmen.

Zeichen für Schadwirkungen konnten bei den gesunden Hunden erst bei 35 % COHb festgestellt werden.

Bei eingeschränkter Koronarreserve oder zusätzlichen Belastungen kann die Sauerstoffversorgung des Herzens durch CO schon bei niedrigeren Konzentrationen kritisch werden.

Die Ergebnisse lassen sich mit Angaben in der Literatur vereinbaren, wonach bei Koronarsklerose die Grenze für gesundheitsschädliche Wirkungen (adverse effect) bereits bei ca. 3 % COHb angenommen werden kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- A -

(1) ACKERKNECHT, E.H.,: Geschichte der Medizin. 4.Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, (1979).

(2) ACKERMANN, J.Ch.G.,: Bernhard Ramazzinis Abhandlung von den Krankheiten der Künstler und Handwerker. Neubearbeitet und vermehret 1780/1783. Siehe bei RAMAZZINI.

(3) ACKERMANN, Th.,: Untersuchungen über den Einfluß der Erstickung auf die Menge des Blutes im Gehirn und in den Lungen. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 15/5+6, 400-454, (1858).

(4) ADAMS, J.D.; ERICKSON, H.H. and STONE, H.L.: Myocardial metabolism during exposure to carbon monoxide in the conscious dog. J.appl.Physiol. 34/2, 238-242, (1973).

(5) ALTMANN, R.,: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Kohlenoxydvergifteten. Z.f.d.ges.Inn.Med. 8/1, 39-43, (1953).

(6) ANDERSON, E.W.; ANDELMANN, R.J.; STRAUCH, J.M.; FORTUIN, N.J.; KNELSON, J.H.;: Effect of Low-Level Carbon Monoxide Exposure on Onset and Duration of Angina Pectoris. Ann.Intern.Med. 79, 46-50,(1973).

(7) ANDERSON, N.M.; REED, T.A.; CHANCE, B.,: An Upper Limit for the Rate of a Conformation Change in Hemoglobin. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 189-192 (1970).

(8) ANGERER, J. und ZORN,H.,: CO-Hb. Gaschromatographische Bestimmung Analytische Methoden / Analysen in biol. Material. Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der deutschen Forschungsgemeinschaft - Arbeitsgruppe Analytische Chemie. Freigabe 24.06.1975. Bd.2, Seite D1-D6 und 1-10.

(9) ANGERER, J.; ZORN, H.;: CO-Hb. Infrarotabsorptionsspektrometrische Bestimmung Analytische Methoden / Analysen in biol. Material. Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der deutschen Forschungsgemeinschaft - Arbeitsgruppe Analytische Chemie. Manuskript, (1978).

(10) ANGERER, J.,: CO-Hb, Gaschromatographische Bestimmung. Manuskript (1974).

(11) ANTONINI, E.; BRUNORI, M. and GIARDINA, B.; BENEDETTI, P.A.; BIANCHINI, G. and GRASSI, S.,: Kinetics of the reaktion with CO of human erythrocytes. FEB Letters 86/2, 209-212 (1978).

(12) ANTWEILER,H.,: Physiologische Kinetik der CO-Inhalation. In,: Commission of the European Communities. European Colloquium,: Health effects of carbon monoxide environmental pollution. Seite 197-251 Luxembourg 17-19.12.1973.

(13) ANTWEILER, H.,: Zur Aufnahme und Wirkung von Kohlenmonoxid bei aktivem und passivem Rauchen. ASP 12, 245-248, (1975).

(13a) ANTWEILER, H.,: MIK-Werte - Definition und Begründung. Luft-hygiene und Silikoseforschung Nr.6, 76-86 (1973).

(14) ARONOW, W.S.,: Carbon Monoxide and Cardiovascular Disease. Comprehensive Therapie 9/10, 21-26 (1983).

(15) ARONOW, W.S.; STEMMER, E.A. and ISBELL, M.W.;: Effect of Carbon Monoxide Exposure on Intermittent Claudication. Circulation, Vol. XLIX/March, 415-417, (1974).

(16) ARONOW, W.S.; HARRIS, C.N.; ISBELL, M.W.; ROKAW, S.N.; IMPARATO, B.;: Effect of Freeway Travel on Angina Pectoris. Ann.Intern.Med. 77, 669-676, (1972).

(17) ARONOW, W.S. and ISBELL, M.W.;: Carbon Monoxide Effect on Exercise-Induced Angina Pectoris. Ann.Intern.Med. 79, 392-395, (1973).

(18) ARONOW, W.S.; DENDINGER, J. and ROKAW, S.N.;: Heart Rate and Carbon Monoxide Level After Smoking High-, Low-, and Non-Nicotine Cigarettes. Ann.Intern.Med. 74, 697-702, (1971).

(19) ARONOW, W.S.,: Effect of Carbon Monoxide on Cardiovascular Disease. SozEp.-Berichte 1, 9-14 (1979).

(20) ARONOW, W.S.;: Aggravation of angina pectoris by two percent carboxyhemoglobin. Am. Heart J.101:154 (1981).

(21) ARONOW, W.S. and CASSIDY, J.;: Effect of carbon monoxide on maximal treadmill exercise,: A study in normal persons. Ann. Intern Med. 83:496-499 (1975).

(22) ASMUSSEN,E.,: Concluding remarks in: ASTRUP,P. und PAULI,H.G., editors;A comparision of prolonged exposure to carbon monoxide and hypoxia in man. Reports of a joint Danish-Swiss study. Scand. J.clin.Lab.Invest. 103, 68-71, (1968).

(23) ASTRUP,P. und PAULI,H.G.,: A comparision of prolonged exposure to carbon monoxide and hypoxia in man. Reports of a joint Danish-Swiss study Scand.J.clin.Lab.Invest. 103, 3-71 (1968).

(24) ASTRUP,P.,: Effects of moderate carbon monoxide exposure on the cardiovascular system and on foetal development. In: Commission of the European Communities European Colloquium: Health effects of carbon monoxide environmental pollution. Seite 289-326. Luxembourg 17-19.12.(1973).

(25) ASTRUP, P.; KJELDSEN, K.,: Model Studies Linking Carbon Monoxide and/or Nicotine to Arteriosclerosis and Cardiovascular Disease. SozEp.-Berichte 1, 25-29 (1979).

(26) ASTRUP, P.; KJELDSEN, K. and WANSTRUP, J.,: Effects of Carbon Monoxide Exposure on the Arterial Walls. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 294-300 (1970).

(27) ASTRUP, P.,: Intraerythrocytic 2,3-Diphosphoglycerate and Carbon Monoxide Exposure Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 252-254 (1970).

(28) ASTRUP, P.,: Pathologische Wirkungen mäßiger Kohlenmonoxid-Konzentrationen Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 146-149 (1972).

(29) ASTRUP, P.,: Effects of Hypoxia and of Carbon Monoxide Exposures on Experimental Atherosclerosis. Ann.Intern.Med. 71/2, 426-427 (1969).

(30) ATKINS, E.H. and BAKER, E.L.;: Exacerbation of Coronary Artery Disease by Occupational Carbon Monoxide Exposure: A Report of Two Fatalities and a Review of the Literature. Am.J.Ind.Med. 7/1, 73-79 (1985).

(31) AYRES, S.M.; GIANELLI, S.,Jr.; MÖLLER, H. and CRISCITIELLO, A.;: Myocardial and Systemic Vascular Responses to Low Concentrations of Carboxyhemoglobin. Ann. Clin. Lab. Sci. 3:440-447 (1973).

(32) AYRES, S.M., GIANELLI, S.Jr., MUELLER, H.,: Myocardial and Systemic Responses to Carboxyhemoglobin. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 268-293 (1970).

(33) AYRES, S.M.,EVANS, R.G., BUEHLER,M.E.,: The Prevalence of Carboxyhemoglobinemia in New Yorkers and its Effects on the Coronary and Systemic Circulation. SozEp.-Berichte 1, 43-48 (1979).

- B -

(34) BAADER, E. W.,: Morbus Basedow als Folge akuter Kohlenoxid-Vergiftung eines Gaswerkarbeiters. Sammlung von Vergiftungsfällen 7, 39-46 (1936) (Heute: Arch. Toxicol.)

(35) BÄNDER, A. und KIESE, M.,: Die Bedeutung der Wirkung des Kohlenmonoxids auf die Zellatmung für die Kohlenoxid vergiftung. Klinische Wochenschrift 33,7/8, 52-155 (1955).

(36) BALOGH, I.; SOMOGYI, E.; SOTONYI, P.; POGATSA, G.; RUBANYI, G. and BELLUS, E.;: Electron-cytochemical Detection of Endogenous Nickel in the Myocardium in Acute Carbon Monoxide Poisoning. Z.Rechtsmed. 90, 7-14 (1983).

(37) BALOGH, I.; SOTONYI, P. and SOMOGYI, E.;: Effect on the heart muscle of experimental carbon monoxide poisoning. Acta Morphol. Acad. Sci. Hung. 23:165-172 (1975).

(38) BALOGH, I.; RUBANYI, G.; OBERNA, M. and POGATSA, G.;: Cytochemical Detection of Nickel in the Myocardium after Acute Carbon Monoxide Intoxication. Acta Physiol.Acad.Sci.Hung.59/3,283-286 (1982).

(39) BARRIOS del RISCO, P.,: Hinweise einer Wirkung des Kohlenmonoxids auf das Zentralnervensystem, unabhängig von der Hämoglobin-Blockade. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 164-166 (1972).

(40) BAUM, F.,: CO-Emissionen aus Hausbrand-Feuerstätten Staub-Reinhalt. Luft 32/2, 54-59 (1972).

(41) BEARD, R.R. and GRANDSTAFF, N.,: Carbon Monoxide Exposure and Cerebral Funktion Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 385-384 (1970).

(42) BEARD, R.R. Carbon Monoxide, CO. in,: Patty´s Industrial Hygiene and Toxicology. Third revised Edition. John Wiley & Sons, Vol.2C, Seite 4114-4124, (1982).

(43) BECKER, L.C. and HAAK, E.D.;: Augmentation of Myocardial Ischemia by Low Level Carbon Monoxide Exposure in Dogs. Arch.Environ. Health, 274-279, Jul./Aug. (1979).

(44) BENDER, W.; GÖTHERT, M.; MALORNY, G. und SEBBESSE, P.;: Wirkungsbild niedriger Kohlenoxidkonzentrationen beim Menschen. Arch.Toxicol. 27, 142-158, (1971).

(45) BENDER, W.;: Die Beeinflussung psychologischer Funktionen durch niedrige Kohlenoxidkonzentrationen. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 175-179 (1972).

(46) BERG, S.P.,: Kohlenoxid (CO). In: Grundriß der Rechtsmedizin. 11. Auflage, 275-278, München (1976).

(47) BISHOP, V.S.; STONE, H.L. and GUYTON, A.C.;: Cardiac function curves in conscious dogs. Am.J.Physiol. 207/3, 677-682, (1964).

(48) BLOCH, O.,: Beiträge zur Kohlenoxydvergiftung. Med. Diss., Leipzig (1902).

(49) BOCK, J.,: Kohlenoxyd. in: HEFFTER, Handbuch d. experim. Pharmakologie I, Seite 1-72, (1923).

(50) BORGERS, D. and JUNGE, B.,: Thiocyanate as an Indicator of Tobacco Smoking SozEp.-Berichte 1, 62-66, (1979).

(51) BOIS, A.B. du,: Establishment of "Threshold" Carbon Monoxide Exposure Levels. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 425-428 (1970).

(52) BOGUSZ, M.,: The Usefulness of the Enzymatic Tests in Acute Poisonings. Arch.Toxicol. 34, 159-167 (1975).

(53) BOLT, H.M.,: Kohlenmonoxid. Grenzwerte in biologischem Material. Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung von BAT-Werten, Bd.1, S.1-6, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1983).

(54) BOUDENE, C.; BELEGAUD, J.; JOUANY, J.M.; TRUHAUT, R.,: Sur la production "in vivo" d oxyde de carbone apres exposition au dichloromethane. Archives des maladies professionelles, de medicin du traivail et de Securite Soziale (Paris), 39/12, 657-669 (1978) Beitrag der gewonnenen Resultate zur möglichen Überprüfung der tolerablen Grenzwerte für Dichlormethan. Deutsche Zusammenfassung von REILL, G. in: Zbl. Arbeitsmed. 31/1, S.33 (1981).

(55) BOUR, H. and LEDINGHAM, I. McA.,: Carbon Monoxide Poisoning Progress in brain research, Vol.24. Amsterdam/ London/ New York (1967).

(55a) BRATZKE, H. und MAXEINER, H.;: Kohlenmonoxidvergiftungen: immer häufiger werden sie verkannt. Notfallmedizin 11, 1395-1408, (1985).

(56) BREITENECKER, L. und HOLZCZABEK, W.,: Kohlenmonoxyd. in: PONSOLD, A., Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin, Thieme Verl., 427-438, Stuttgart (1967).

(57) BREU, W.,: Der Kohlenmonoxydhämoglobingehalt des Blutes bei Kohlenmonoxydvergiftungen und dessen Einfluß auf das Herz, gesehen im Elektrokardiogramm. Wiener klin. Wschr. 56/6, 103-106, (1943).

(58) BROCKHAUS ENZYKLOPÄDIE,: Kohlenoxyd. Kohlenoxydvergiftung. 17.Aufl., Bd.10, Seite 332-333 F.A.Brockhaus, Wiesbaden, (1970).

(59) BRODY, J.S. and COBURN,R.F.,: Effects of Elevated Carboxyhemoglobin on Gas Exchange in the Lung. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 255-260, (1970).

(60) BRUCHER, J.M.,: Neuropathologikal Problems posed by Carbon monoxide Poisoning and Anoxia in: BOUR, H.(siehe dort), Seite 75-100.

(61) BUCKLEY, N.M.; PORTER, E.P. and JEDEIKIN, L.A.;: Effect of varying coronary perfusion on ventricular function in isolated dog hearts. Am.J.Physiol. 207/3, 683-690, (1964).

(62) BUDDECKE, E.,: Herz- und Skelettmuskel. in: Pathobiochemie. S. 322-329, Walter de Gruyter, Berlin-N.Y., (1978).

(63) BUNDESINNENMINISTERIUM, UMWELTBUNDESAMT,: Luftreinhaltung '81. Entwicklung - Stand - Tendenzen. Materialien zum Zweiten Immissionsschutzbericht der Bundesregierung an den Deutschen Bundestag. Erich Schmidt Verlag, Berlin, (1981).

(64) BURMEISTER, H.,: Die akute Kohlenmonoxidintoxikation. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Med. Diss., Berlin (1966).

(65) BURMEISTER, H. und NEUHAUS, G.A.,: Die Behandlung der schweren subakuten Leuchtgasvergiftung beim Menschen. Arch.Toxicol. 26, 277-292, (1970).

(66) BURMEISTER, H. und NEUHAUS, G.A.,: Kohlenmonoxidintoxikationen in: HORNBOSTEL,H.;KAUFMANN, W. und SIEGENTHALER,W.: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Bd. IV 2. Auflage, S.18.17-18.23, Stuttgart (1978).

(67) CAUGHEY, W.S.,: Carbon monoxide Bonding in Hemeproteins. Ann.N.Y.Acad.Sciec. 174/1, 148-153 (1970).

(68) CHANCE, B.; ERECINSKA, M.; WAGNER, M.,: Mitochondrial Responses to Carbon Monoxide Toxicity. Ann.N.Y.Acad.Sciec. 174/1, 193-204, (1970)

(69) CHIODI, H.; DILL, D.B.; CONSOLAZIO, F. and HORVATH, S.M.,: Respiratory and circulatory responses to acute Carbon Monoxide poisoning. Americ.J.Physiol. 134/4, 683-693, (1941).

(70) CHOVIN, P.,: Some Dynamic and Static Aspects of the CO-Hemoglobin Reaction. SozEp.-Berichte 1, 74-76, (1970).

(71) CLARMANN, M.v.,: Vergiftungen durch Kohlenmonoxid in: GROSS,R. und SCHÖLMERICH, P. Lehrbuch der Inneren Medizin, S.1280-1282, 6. Auflage. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, (1982).

(72) CLAYTON, G.D.,: Patty´s Industrial Hygiene and Toxicology. Third revised Edition. John Wiley & Sons (1978-82).

(73) COBURN, R.F.,: Mechanisms of Carbon Monoxide Toxicity. Prev. Med. 8, 310-322 (1979).

(74) COBURN, R.F., editor,: Biological Effects of Carbon Monoxide. Ann.N.Y.Acad.Sciec. 174/1, 1-430, (1970).

(75) COBURN, R.F.,: The Carbon Monoxide Body Stores. Ann. N.Y. Acad.Sciec. 174/1, 11-22, (1970).

(76) COBURN, R.F.,: Mechanism of Carbon Monoxide Toxicity SozEp.-Berichte 1, 35-42, (1970).

(77) COLLIER, C.R.,: Oxygen affinity of human blood in presence of carbon monoxide. J.Appl.Physiol. 40/3, 487-490, (1976).

(78) COLMANT, J.,: Über den Einfluß niedriger Kohlenoxid-Konzentrationen auf das Schlaf-Wach-Verhalten der Albinoratte. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 158-163, (1972).

(79) COOPER, A.G.,: Carbon monoxide. A Bibliography with Abstracts. U.S.P.H.S. publication. No. 1503. Washington, D.C., (1966).

(80) COOPER, D.J.; SCHLEYER, H.; ROSENTHAL, O.,: Some Chemical Properties of Cytochrome P-450 and Its Carbon Monoxide Compound (P-450*CO). Ann.N.Y.Acad.Sciec. 174/1, 205-217, (1970).

(81) COTTIER, H.,: Pathogenese. Band 1 und 2, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1980).

(82) CRAMLET, S.H.; ERICKSON, H.H. and GORMAN, H.A.;: Ventricular function following acute carbon monoxide exposure. J.Appl.Physiol. 39/3, 482-486 (1975).

(83) DAVIES, D.M.; JOLLY, E.J.; PETHYBRIDGE, R.J. and COLQUHOUN, W.P.,: The Effects of Continuous Exposure to Carbon Monoxide on Auditory Vigilance in Man. Int.Arch.Occup.Environ.Health 48, 25-34, (1981).

(84) DeBIAS, D.A.,: Effects of Carbon Monoxide Inhalation on Ventrikular Fibrillation. Arch.Env.Health 31, 38-42, (1976).

(85) DeBIAS, D.A.,: Carbon Monoxide Inhalation Effects Following Myocardial Infarction in Monkeys. Arch.Environ.Health 27, 161-167, Sept. (1973).

(86) DeBIAS, D.A.; BIRKHEAD, N.C.; BANERJEE, C.M.; KAZAL, L.A.; HOLBURN, R.R.; GREENE, C.H.; HARRER,W.V.; ROSENFELD, L.M.; MENDUKE, H.; WILLIAMS, N. and FRIEDMAN, M.H.F.;: The Effects of Chronic Exposure to Carbon Monoxide on the Cardiovascular and Hematologic Systems in Dogs with Experimental Myocardium Infarction. Int. Arch. Arbeitsmed. 29, 253-267, (1972).

(87) DEICHMANN, W.B.,: Toxicology and Occupational Medicine. Proceedings of the Tenth Inter-American Conference on Toxicologie and Occupational Medicine. Bd. 4, 416-417 (1979).

(88) DELWICHE, C.C.,: Carbon Monoxide Production and Utilization by Higher Plants. Ann.N.Y.Acad.Sciec. 174/1, 116-121, (1970).

(89) DIEF ABDEL FATTAH EL SARNAGAWY,: Histopathologische Veränderungen verschiedener Enzymaktivitäten bei der Kohlenmonoxidvergiftung. Med.vet.Diss., Hannover, (1972).

(90) DINMAN, B.D.; EATON, J.W. and BREWER, G.J.,: Effects of Carbon Monoxide on 2,3-Diphosphoglycerate Concentrations in. the Erythrocyte. N.Y. Acad. Sciec. 174/1, 246-251, (1970).

(91) DIRNAGL, K.,: Luftqualitätin Kurorten. Staub-Reinhalt.Luft 44/3, 139-140, (1984).

(92) DISKUSSIONSBEITRÄGE ZUR VORTRAGSGRUPPE 1,: CO-Abgase aus Industrieanlagen, Haushaltsfeuerungen und Kraftfahrzeugen Meßtechnik. Staub-Reinhalt. Luft 32/2, 78-85 (1972)

(93) DOBLAR, D.D.; SANTIAGO, T.V. and EDELMANN, N.H.,: Correlation between ventilatory and cerebrovascular responses to inhalation of CO. J.Appl.Physiol.:Respirat.Environ.Exercise Physiol. 43/3, 455-462, (1977).

(94) DOYLE, J.T.,: Risk Factors in Arteriosclerosis and Cardiovascular Disease with Special Emphasis on Cigarette Smoking. SozEp.-Berichte 1, 15-19, (1979).

(95) DRABKIN, D.L.,: The Hemophagous Organ of the Placenta and in vitro Studies of Endogenous Carbon Monoxide Production. Ann. N.Y. Acad. Sciec. 174/1, 49-63, (1970).

- E -

(96) EDER, G.und GEDIGK, P.,: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 29. Auflage, Springer Verlag Berlin / Heidelberg/ New York, (1974).

(97) EICKELPASCH, D.,: Kohlenmonoxid bei der Stahlerzeugung. Staub-Reinhalt.Luft 32/2, 52-54, (1979).

(98) EINZIG, S.; NICOLOFF, D.M. and LUCAS, R.V., Jr.;: Myocardial perfusion abnormalities in carbon monoxide poisoned dogs. Can. J. Physiol. Pharmacol. 58, 396-405, (1979).

(99) EKBLOM, B. and HUOT, R.,: Response to Submaximal and Maximal Exercise at Different Levels of Carboxyhemoglobin. Act. physiol.scand. 86, 474-482, (1972).

(100) ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 13,: Carbon Monoxide. World Health Organisation, Geneva (1979).

(101) ERICKSON, H.H. and BUCKHOLD, D.K.,: Coronary blood flow and myocardial function during exposure to 100 ppm carbon monoxide. Physiologist 15, 128, (1972).

(102) ESTABROOK, R.W.; FRANKLIN, M.R.; HILDEBRANDT,A.G.,: Factors Influencing the Inhobitory Effect of Carbon Monoxide on Cytochrome P-450-Catalysed Mixed Function Oxidation Reactions. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 218-232, (1970).

(103) ESTLER, C.J.,: Kohlenmonoxid (Kohlenoxid) in: Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie. S.540-542, 587. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, (1983).

(104) ESTLER, C.J.; AMMON, H.P.T. und HEIM, F.;: Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels und energiereiche Phosphate im Gehirn weißer Mäuse nach wiederholter Kohlenmonoxydvergiftung. Arch.Toxicol. 27, 124-128, (1971).

(105) EULENBERG, Hermann,: Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Verlag Friedrich Vieweg und Sohn, Braunschweig, (1865).

(106) EWG-KOMMISSION,: Kohlenoxyd. Merkblätter zu der Berufskrankheitenliste der Europäischen Gemeinschaften, Nr.A-3-a, Brüssel, (4.2.1972).

- F -

(107) FARBER, M.O.; SULLIVAN, T.Y.; FINEBERG, N.; CARLONE, S. and MANFREDI, F.;: Effect of decreased O2 affinity of hemoglobin on work performance during exercise in healthy humans. J.Lab.Clin.Med. 104, 166-175, (1984).

(108) FENN, W.O.,: The Burning of Carbon Monoxid in Tissues. Ann.N.Y.Acad.Scienc.174/1, 64-71, (1970).

(109) FISCHER, A.W.; HERGET, R.; MOLLOWITZ, G.,: Herz- und Kreislaufschädigungen durch CO. in: Das ärztliche Gutachten im Versicherungswesen Band II, Seite 235-236 Dritte Auflage, Barth Verlag, München (1969).

(110) FLURY,F. und ZERNIK, F.,: Kohlenoxyd. in: Schadliche Gase. Verlag von Julius Springer, Berlin 1931, Nachdruck (1969), Seite 195-218.

(111) FODOR, G.G. und WINNEKE, G.,: Wirkung niedriger CO-Konzentrationen auf Monotonie-Resistenz und psychomotorisches Leistungsvermögen. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 169-175, (1972).

(112) FORBES, W.H.; SARGENT, F. and ROUGHTON, F.J.W.,: The Rate of Carbon Monoxide Uptake by Normal Men. Am.J.Physiol. 143, 594-608, (1945).

(113) FORBES, W.H.,: Carbon Monoxide Uptake via the Lungs. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 72-75, (1970).

(114) FORSTER, R.E.; ROUGHTON, F.J.W.; KREUZER, F. and BRISCOE, W.A.,: Photocolorimetric Determination of Rate of Uptake of CO and O2 By Reduced Human Red Cell Suspension at 37 grd. C. J.Appl.Physiol.11/2, 260-268, (1958).

(115) FORSTER, R.E.; ROUGHTON, F.J.W.; CANDER, L.; BRISCOE, W.A.and KREUZER, F.,: Apparent Pulmonary Diffusion Capacity for CO at Varying Alveolar O2 Tensions. J.Appl.Physiol. 11/2, 277-289, (1957).

(116) FORSTER, R.E.,: Carbon Monoxide and the Partial Pressure of Oxygen in Tissue. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 233-241, (1970).

(117) FORTH, W.; HENSCHLER, D.und RUMMEL, W.,: Kohlenoxid. in: Pharmakologie und Toxikologie, S. 641-644, B.I.-Wissenschaftsverlag, Vierte Auflage, Mannheim - Wien - Zürich, (1983).

(118) FRANKE, A. und NEU, I.,: Die Kohlenmonoxidvergiftung. Notfallmedizin 7, 559-575, (1981).

(119) FREYTAG, B.,: Versuche über arterielle Transfusion bei Kohlenoxydvergiftung. Med.Diss. Königsberg i.Pr. (1882).

(120) FRIEDBERG, Hermann,: Die Vergiftung durch Kohlendunst. Verlag von Carl Sigism. Liebrecht. Berlin (1866).

- G -

(121) GANONG, W.F.,: Lehrbuch der Medizinischen Physiologie Dritte Auflage, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1974).

(122) GEORGII, H-W.,: Ermittlung der CO-Immissionskonzentrationen unter Berücksichtigung meteorologischer Einflußgrößen. Staub-Reinhalt. Luft 32/2, 70-74, (1972).

(123) GERHARDT, T.; GÖTHERT, M.; KO, KWOK-DAI und MALORNY, G.;: Kohlenoxid- und Sauerstoffpartialdruck im Gewebe bei Einatmung eines Kohlenoxid- Luftgemisches unter erhöhtem Druck. Int. Arch. Arbeitsmed. 30, 161-172, (1972).

(124) GIESE, G.,: Zur Kenntnis der psychischen Störungen nach Kohlenoxyd-Vergiftungen. Med.Diss. Königsberg i. Pr. Berlin, (1911).

(125) GILL, H.C.Mc.,Jr.,: Potential Mechanisms for the Augmentation of Atherosclerosis and Atherosclerotic Disease by Cigarette Smoking. SozEp. Berichte 1, 84-93, (1979).

(125a) GÖPEL, W.,: Entwicklung chemischer Sensoren: Empirische Kunst oder systematische Forschung? Technisches Messen, tm 52/ Heft 2 und 3, 47-105, (1985).

(126) GÖTHERT, M.,: Einflußfaktoren auf den CO-Gehalt der Gewebe. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 142-146, (1972).

(127) GÖTHERT,M. und MALORNY, G.,: Zur Verteilung von Kohlenoxid zwischen Blut und Gewebe. Arch.Toxikol. 24, 260-270, (1969).

(128) GOLDBAUM, L.R.; ORELLANO, T. and DERGAL, E.,: Studies on the Relation Between Carboxyhemoglobin Concentration and Toxicity. Aviat.Space Environ.Med. 48/10, 969-970, (1977).

(129) GOLDBAUM, L.R.; RAMIREZ, R.G. and ABSALON, K.B.;: What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? Aviat. Space Environ. Med. 46/10, 1289-1291, (1975).

(130) GOLDSMITH, J.R. and ARONOW, W.S.,: Carbon monoxide and coronary heart disease: A review. Environ.Res. 10, 236-248, (1975).

(131) GOLDSMITH, J.R.,: Contribution of Motor Vehicle Exhaust, Industry, and Cigarette Smoking to Community Carbon Monoxide Exposures. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 122-134, (1970).

(132) GOODMAN and GILMAN´s,: Hyperbaric Oxygen Therapy. Carbon Monoxide. in: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition, S. 331, and 1641-1643 Macmillan New York, (1980).

(133) GROLL-KNAPP, E.;WAGNER, H.;HAUCK, H. und HAIDER, M.,: Auswirkung geringer Kohlenmonoxidkonzentrationen auf Vigilanz und computer-analysierte Hirnpotentiale. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 142-146, (1972).

(134) GROSS, R. und SCHÖLMERICH, P.,: Lehrbuch der Inneren Medizin. 6. Aufl. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart/N.Y., (1982).

- H -

(135) HAAG, W.M.,: Methods to Reduce Carbon Monoxide Levels at the Working Place. SozEp-Berichte 1, 67-73, (1979).

(136) HAEBISCH, H.,: Die Zigarette als Kohlenmonoxidquelle. Arch.Toxicol. 26, 251-261, (1970).

(137) HALDANE, J.,: The Relation of the Action of Carbonic Oxide to Oxygen Tension. J. Physiol. 18, 201-217, (1895).

(138) HALDANE, J.,: The Action of Carbonic Oxide on Man. J. Physiol. 18, 431-462, (1895).

(139) HANKS, T.G.,: Human Performance of a Psychomotor Test as a Function of Exposure to Carbon Monoxide. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 421-424, (1970).

(140) HANSEN, O.; WILKE, H.; MALORNY, G. und GÖTHERT, M.,: Aufnahme und Abgabe von Kohlenmonoxid während Einatmung niedriger CO-Konzentrationen bei Rauchern und Nichtrauchern. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 167-169, (1972).

(141) HARKE, H.-P.,: Passivrauchen in Verkehrsmitteln. ASP 12, 240-241, (1975).

(142) HARKE, H.-P.,: Luftverunreinigung durch Rauchen in Innenräumen - Ergebnisse quantitativer Messungen. ASP 12, 242-244, (1975).

(143) HAUCK, H.; NEUBERGER, M. und RESCH, W.,: Rasche Carboxihämoglobinbestimmung mittels nichtdispersiver Ultrarot-Gasanalyse. Arch.Toxicol. 37, 67-73, (1976).

(144) HAUPTVERBAND DER GEWERBLICHEN BERUFSGENOSSENSCHAFTEN e.V.,: Arbeitsunfallstatistik für die Praxis, (1983)

(145) HAUSCHILD, F.,: Kohlenmonoxid. in: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie,Seite 335-339. 4. Aufl., VEB G.Thieme Verlag, Leipzig, (1973).

(146) HEGGLIN/SIEGENTHALER,: Kohlenmonoxydvergiftung. in: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 14.Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart / N.Y., Seite 35.8., (1980).

(147) HENSCHLER, D.,: Kohlenmonoxid. in: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie, 8. Lieferung, (1981).

(148) HILPERT, P.,: Kohlenoxyd-Vergiftung. (Selbstmordversuch). Ursache einer multiplen Sklerose? Sammlung von Vergiftungsfällen 1, 133-134, (1930).

(149) HOFFMANN, D.; ADAMS, J.D.; WYNDER, L.,: Formation and Analysis of Carbon Monoxide in Cigarette, Mainstream and Sidestream Smoke. SozEp-Berichte 1, 57-61 (1979)

(150) HOFFMANN, F.,: Gründliches Bedencken von dem schädlichen Dampffe der Holtz-Kohlen,...in: Herrn Friedrich Hoffmanns weitberühmten Medici, gründliche Anweisung Wie ein Mensch durch vernünfftigen Gebrauch der Leibes-Bewegungen und Mäßigkeit Wie auch Vermeydung ungesunder und mit schädlichen Dämpffen angeffülleter Lufft seine Gesundheit erhalten, und sich von schweren Kranckheiten befreyen könne. Fünffter Theil, Halle im Magdeburgischen, A. MDCCXIX (1719) zu finden in der Rengerischen

Buchhandlung Seite 539-605. Exemplar der Württemberg. Landesbibliothek Stuttgart

(151) HOFFMEISTER, H., editor,: Carbon Monoxide and Cardiovascular Disease. Workshop at Berlin, 11-12.October 1978. (Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes, Berlin) SozEp Berichte 1/(1979).

(152) HOLLAND, R.A.B.,: Reaktion Rates of Carbon Monoxide and Hemoglobin. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 154-171 (1970)

(153) HOLLEMANN-WIBERG.,: Kohlenmonoxid. in: Lehrbuch der Anorganischen Chemie. 81.-90. Aufl., S. 515-521, Walter de Gruyter, Berlin/N.Y., (1976).

(154) HOMMEL,: Merkblatt 116: Kohlenoxid. in: Handbuch der gefährlichen Güter. Springer Verlag Berlin-Heidelberg (1980).

(155) HOPPE, F.: Uber die Einwirkung des Kohlenoxydgases auf das Hämatoglobulin. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin 11, 288-289, (1857).

(156) HUCHZERMEYER, F.,: Über Kohlendunstvergiftung. Med. Diss., Berlin (1868).

(157) HUGOD, C.,: The Effect of Carbon Monoxide Exposure on Morphology of Lungs and Pulmonary Arteries in Rabbits. Arch.Toxicol. 43, 273-281, (1980).

(158) HUGOD, C.; HAWKINS, L.H.; KJELDSEN, K.; THOMSEN, H.K. and ASTRUP, P.,: Effects of Carbon Monoxide Exposure on Aortic and Coronary Intimal Morphology in the Rabbit Atherosclerosis 30, 333-342, (1978).

- I -

(159) IFFLAND, R. und STICHT, G.,: Gaschromatographisches Verfahren zur Bestimmung des Kohlenmonoxidgehaltes im Blut. Arch. Toxicol. 29, 325-330, (1972).

(160) ISRAELSKI, M. und LUCAS, E.,: Kohlenoxyd- (Leuchtgas-) Vergiftungen. Veränderungen an Herz und Lungen. Sammlung von Vergiftugsfällen 1, 131-132, (1930).

- J -

(161) JAFFE, L.S.,: Sources, Characteristics, and Fate of Atmospheric Carbon Monoxide. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 76-88, (1970).

(162) JAZAYERI, M-R.; REEN, B.M. and EDWARDS, J.A.;: Asthma Induced Myocardial Infarction In A Patient With Normal Coronary Arteries: A Case Report And A Pathogenic Hypothesis. Journal Of Medicin, Vol.14, Nos.5&6, (1983).

(163) JONES, R.M.and FAGAN, R.,: Carboxyhemoglobin in Nonsmokers. A Mathematical Model Arch.Environ.Health 30, 184-189, (1975).

(164) JOST, D.,: Luftqualität in belasteten Gebieten und fern von Emittenten. Staub-Reinhalt. Luft, 44/3, 137-138, (1984).

(165) JUNGERMANN, H.; MÖHLER, H.,: Biochemie. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1980).

- K -

(166) KALMAZ, E.V.; CANTER, L.W.; COLEMAN, R.L. and HAMPTON, J.W.,: Enhancement of Fibrinolysis in Rabbits Exposed to Low and Moderate Levels of Carbon Monoxide Inhibited by Epsilon Amino Caproic Acid. Thrombos.Hämostas. 39, 109ff., (1978).

(166a) KAPPERT, A.;: Lehrbuch und Atlas der Angiologie. 11.Auflage, Bern, Stuttgart, Toronto: Huber (1985).

(167) KEIDEL, W.D.,: Gaswechsel (Atmung). in: Lehrbuch der Physiologie. 5. Aufl. Seite 4.1-4.41, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979).

(168) KILLICK, E.M.,: Carbon monoxide anoxemia. Physiol. Rev. 20, 313-344, (1940).

(169) KING, C.E.; CAIN, S.M. and CHAPLER, C.K.;: Whole body and hindlimb cardiovascular response of the anesthetized dog during CO hypoxia. Can. J. Physiol. Pharmacol. 62/7, 769-774, (1984).

(170) KIRK, E.S. and HONIG, C.R.,: Nonuniform distribution of blood flow and gradients of oxygen tension within the heart Am. J. Physiol. 207/3, 661- 668, (1964).

(171) KJELDSEN, K. and DAMGAARD, F.,: Influence of Prolonged Carbon Monoxide Exposure and Altitude Hypoxia on Serum Lipids in Man. Scand.J.clin.Lab.Invest. 103, 16-19, (1968).

(172) KJELDSEN, K. and DAMGAARD, F.,: Influence of Prolonged Carbon Monoxide Exposure and Altitude Hypoxia of Blood and Urine in Man. Scand.J.clin.Lab.Invest. 103, 20-25, (1968).

(173) KLAUSEN, K.; RASMUSSEN, B.; GJELLEROD, H.; MADSEN, H. and PETERSEN, E.,: Circulation, Metabolism and Ventilation during Prolonged Exposure to Carbon Monoxide and to high Altitude. Scand. J. clin. Lab. Invest. 103, 26-38, (1968).

(174) KLAVIS, G. und SCHULZ, L.Cl.,: Herzschäden bei der akuten Kohlenmonoxydvergiftung. Arch.Toxikol 21, 250-260, (1966).

(175) KLEBS, E.,: Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den thierischen Organismus. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. 32, 450-517, (1865).

(176) KLEINERT, H.D.; SCALES, J.L. and WEISS, H.R.,: Effekts of Carbon Monoxide or Low Oxygen Gas Mixture Inhalation on Regional Oxygenation, Blood Flow, and Small Vessel Blood Content of the Rabbit Heart. Pflügers Arch. 383, 105-111, (1980).

(177) KNELSON, J.H.,: Luftqualitätskriterien und Immissionsgrenzwerte für Kohlenmonoxid in den Vereinigten Staaten. Staub-Reinhalt. Luft 32/4, 180-185, (1972).

(178) KNELSON, J.H.,: Stellungnahme zu den in der VDI - Kommission Reinhaltung der Luft für die BRD vorgeschlagenen Grenzwerte für Kohlenmonoxid in der Außenluft. Staub - Reinhalt. Luft 32/4, 189-192, (1972).

(179) KOELSCH, F.,: Kohlenoxyd (CO). in: Lehrbuch der Arbeitsmedizin. Band 1, Seite 381-387, 4. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart (1963).

(180) KOWALSKA, S.,: Stan narzadu sluchu i rownowagi w ostrym zatruciu tlenkiem wegla - Beschädigung von Gehör- und Vestibularorgan bei akuten Kohlenmonoxidvergiftungen. Medycyna Pracy 31/1, 63-69 (1980) Literaturreferat von NAVRATIL,M.; in: Zbl.Arbeitsmed.31/3,121,(1981).

(180a) KOWALSKA, S.: (Ocena stanu narzadu sluchu i rownowagi u osob zawodowo narazonych na dzialanie tlenku wegla) Auswertung vom Gehör- und vestibularen Organ bei Kohlenoxyd berufsexponierten Personen. Medycina Pracy 32/2, 145-151, (1981). Referiert von M. Navratil in Zbl. Arbeitsmed. 32/2, S.83, (1982).

(181) KRAYENBÜHL, H.P. und KÜBLER, W.,: Kardiologie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1981.

(182) KRÜSMANN, K.; SCHRÖDER, H. und SCHRÖDER, J.;: Die Bestimmung von Kohlenoxid im Blut mit Hilfe des nicht-dispersiven Infrarot-Absorptions- Differenzverfahrens. Arch. Toxicol. 27, 99-105, (1971).

(183) KÜHN . BIRETT,: Kohlenoxid. Merkblätter Gefährliche Arbeitsstoffe 17.Erg.-Lfg.-6/82, Blatt-Nr. K 19.

(184) KULLER, L.H.; RADFORD, E.P.; SWIFT, D.; PERPER, J.A. FISHER, R.,: Carbon Monoxide and Heart Attacks.Arch.Environ.Healt 30,477-482,(1975).

(185) KUNKEL, A.S.,: Kohlenoxyd. CO.in: Handbuch der Toxikologie. Verlag von Gustav Fischer, 323-339, Jena (1899).

(186) KURPPA, K.; KIVISTÖ, H. and VAINIO, H.;: Dichloromethane and Carbon Monoxide Inhalation: Carboxyhemoglobin Addition, and Drug Metabolizing Enzymes in Rat. Int. Arch. Occup. Environ. Health 49, 83-87, (1981).

(187) KURT, T.L.; MOGIELNICKI, R.P.; CHANDLER, J.E. and HIRST, K.,: Ambient Carbon Monoxide Levels and Acute Cardiorespiratory Complaints: An Exploratory Study. AJPH 69/4, 360-363, (1979). Kritik dazu von BADER, M.,: AJPH 69/8, 821, (1979). Erwiederung von KURT, T.L.,: AJPH 69/8, 822, (1979).

(188) KUSCHINSKY, G.,: Kohlenmonoxid. in: Pharmakologie und Toxikologie. 9.Aufl. S. 386-387, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-N.Y. (1981).

(189) KUSNETZ,S. and HUTCHINSON, M.K.,: Carbon Monoxide. in: NIOSHA (siehe dort) Seite 73-79.

- L -

(190) LAHMANN, E.,: CO-Konzentrationen im Berliner Stadtgebiet (Straßen, Tunnels, Wohngebiete und Gewässer) Staub - Reinhalt. Luft 32/2, 74-77, (1972).

(191) LAHMANN, E.,: Luftqualität in Ballungsgebieten. Staub - Reinhalt. Luft 44/3, 134-137, (1984).

(192) LAMM, G. und SCHETTLER, G.,: Epidemiologie der koronaren Herzkrankheiten. Lebensversicherungsmedizin 5, 94-99, (1984).

(193) LANDAW, S.A.,: Kinetic Aspects of Endogenous Carbon Monoxide Production in Experimental Animals. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 32-48, (1970).

(194) LAWTHER, P.J.; COMMINS, B.T.,: Cigarette Smoking and Exposure to Carbon Monoxide. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 135-147, (1970).

(195) LEHNINGER, L.,: Myoglobin, Hämoglobin. in: Biochemie. 2.Aufl., S. 108-119, Verlag Chemie, Weinheim-N.Y., (1977).

(196) LESLIE, M.Y. and BRANDON, G.K.,: Successful Reversal of Presumed Carbon Monoxide-Induced Semikoma. Aviat. Space Environ. Med. 54/7, 641-643, (1983).

(197) LEWIN, L.,: Lehrbuch der Toxikologie. Urban und Schwarzenberg, Wien und Leipzig (1885).

(198) LEWIN, L.,: Die Gifte in der Weltgeschichte. 2. Aufl., reprograph. Nachdr. der Ausg. Berlin Springer, (1920). Hildesheim: Gerstenberg, (1983).

(199) LEWIN, L.,: Kohlenoxid. in: Gifte und Vergiftungen. Lehrbuch der Toxikologie. Karl F. Haug Verlag, S. 55-82, Ulm (1962).

(200) LEWIN, L.,: Die Geschichte der Kohlenoxydvergiftung. Archiv für Geschichte der Medizin, Band III, Heft 1, Mai 1909, Seite 1-35. Unveränderter Neudruck, Steiner Verlag, Wiesbaden (1964).

(201) LEWIN, L.,: Die Kohlenoxydvergiftung. Ein Handbuch für Mediziner, Techniker und Unfallrichter. Berlin, Verlag von Julius Springer, (1920).

(201a) LICHTENTHAELER, Ch.,: Geschichte der Medizin., 3. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, (1982).

(202) LILIENTHAL, J.L., Jr.,: Carbon monoxide. Pharmacol. Rev. 2, 324-354, (1950).

(203) LOCHNER, W.,: Herz. in: SCHÜTZ, E. Herausgeber, BAUEREISEN, E. Bearbeiter. Physiologie des Kreislaufs, Band 1, 185-228, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-N.Y. (1971).

(204) LONGO, L.D.;: Carbon Monoxide in the Pregnant Mother and Fetus and Its Exchange across the Placenta. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 313-341, (1970).

(205) LUBBERS, D.W. and WODICK, R.;: Absolute Reflection Photometry Applied to the Measurement of Capillary Oxyhemoglobin Saturation of the Skin in Man. In: Oxygen Measurements in Biology and Medicin edt. by J.P.PAYNE and D.W.HILL, Butterworths, London and Boston,85-110,(1975).

(206) LUDERITZ, P.;: Die nachweisbaren Wirkungen von Kohlenmonoxid auf den menschlichen Organismus. Z. ges. Hyg. 18, 898-903, (1972).

(207) LOSSEM, Franz;: Experimentelle Studien über die Vergiftung durch Kohlenmonoxyd, Methan u. Aethylen. Med. Dissert., Bonn, (1885).

(207a) LURIA, S.M.;: Effects of Low Levels of Carbon Monoxide on Visions of Smokers and Nonsmokers. Arch. Environmental Health.

- M -

(209) MALORNY, G. und GÖTHERT, M.;: Niedere CO-Konzentrationen und erhöhter atmosphärischer Druck.Staub-Reinhalt.Luft 32/4,155-157,(1972).

(210) MALORNY, G.;: Allgemeiner Überblick über die Wirkung von Kohlenmonoxid auf den Menschen. Staub - Reinhalt. Luft 32/4, 131-142, (1972).

(211) MARSHALL, M. und HESS, H.;: Akute Wirkungen niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen auf Blutrheologie, Thrombocytenfunktion und Arterienwand beim Miniaturschwein. Res. Exp. Med. 178, 201-210, (1981).

(212) MARSHALL, M.;: Wirkungen niederer Kohlenmonoxidkonzentrationen auf das Herzkreislaufsystem. Staub-Reinhalt.Luft 41/8,296-300, (1981).

(213) MAY, H.; DREYHAUPT, J.; PLASSANN, E. und MÖLLER, W.;: Neuere Untersuchungen über die Emissionen von Kraftfahrzeugen im Ballungsgebiet Köln. Staub-Reinhalt. Luft 32/2, 66-70, (1972).

(214) McFARLAND, R.A.;: The Effects of Exposure to Small Quantities of Carbon Monoxide on Vision. Ann.N.Y.Acad.Scienc.174/1,301-312, (1970).

(215) McGRATH, J.J.;: The effects of carbon monoxide on the heart: an in vitro study. Pharmacol. Biochem. Behav. 21/1, 99-102, (1984).

(216) McGRATH, J.J. and SMITH, D.L.;: Response of Rat Coronary Circulation to Carbon Monoxide and Nitrogen Hypoxia (41922). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 177/1, 132-136, (1984).

(217) MEHRTENS, G. und WOLFF, H.F.;: Erkrankungen durch Kohlenmonoxid. in: Die Berufskrankheitenverordnung (BeKV) Schmidt Verlag, Berlin, (1977).

(217a) MELLEROWICZ, H.;: Ergometrie. 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore (1979).

(218) MENGER,, W.;: Luftqualität in Reinluftgebieten, insbesondere in Kurorten. Staub-Reinhalt. Luft 44/3, 138-139, (1984).

(219) MICHAEL, L.W.;: Compliance with the Carbon Monoxide Standard in the Workplace. SozEp.-Berichte 1, 20-24, (1979).

(220) MIHEVIC, P.M.; GLINER, J.A. and HORVATH, S.M.;: Carbon Monoxide Exposure and Information Processing During Perceptual-Motor Performance. Int. Arch. Occup. Environ. Health 51, 355-363, (1983).

(221) MIKULKA, P.; O´DONNEL, R.; HEINIG, P. and THEODORE, J.;: The Effect of Carbon Monoxide on Human Performance. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 409-420, (1970).

(222) MOESCHLIN, S.;: Klinik und Therapie der Vergiftungen. 6. Aufl., Thieme Verl., Stuttgart-New York 1980, S. 228-248, (Beitrag von NEUHAUS, G.A.; siehe dort).

(223) MUELLER, B.;: Kohlenoxyd. in: Gerichtliche Medizin. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953, Seite 682-725.

(224) MÜLLER-LIMMROTH, W.;: Kopfschmerzen am Arbeitsplatz. Zbl. Arbeitsmed. 33/5, 164-168, (1983).

(224a) MÜLLER-PLATHE, O.;: Zur Pathophysiologie und Therapie der akuten Kohlenoxydvergiftung. Medizinische Klinik 21/58, 857-862, (1963).

(225) MULHAUSEN, R.O.; ASTRUP, P. and MELLEMGAARD, K.;: Oxygen Affinity and Acid-Base Status of Human Blood during Exposure to Hypoxia and Carbon Monoxide. Scand. J. clin. Lab. Invest. 103, 9-15, (1968).

- N -

(225) NATIONAL AIR POLLUTION CONTROL ADMINISTRATION;: Publication No. AP-62: Air quality criteria for carbon monoxide. US Department of health, education, and welfare. Washington, D.C., March (1970).

(226) NEUMÜLLER, O.A.;: Kohlenoxid. in: RÖMPPS Chemie-Lexikon, 8.Aufl. Band 3, Seite 2152-2153, Franck´sche Verlagshandlung Stuttgart (1983).

(227) NICHOLSON, J.P.; CASE, D.B.;: Carboxihemoglobin Levels in New York City Runners. The Physician and Sportsmedicin 11/3, 135-138, (1983). Referiert als: Kohlenmonoxid als Einwirkungsfaktor auf Großstadtjogger und Raucher unter: ASP Aktuelle Informationen in: ASP 19, X, (1984).

(228) NIELSEN, B.;: Thermoregulation during Work in Carbon Monoxide Poisoning. Acta physiol.scand. 82, 98-106, (1971).

(229) NIOSHA (National Institute for Occupational Safety and Health);: A Guide to the Work-Relatedness of Disease. Revised Edition (1979) siehe unter: KUSNETZ.

(230) NORMAN, J.N. and LEDINGHAM, I.McA.;: Carbon Monoxide Poisoning: Investigations and Treatment. Prog.Brain Res. 24, 101-103, (1967). (siehe BOUR,H.)

(231) NYE, P.C.G.; TORRANCE, R.W. and FOLGERING, H.;: Arterial Chemoreceptor Inhibition by a Single Inspirate Containing Carbon Monoxide is Accounted for by Raised Arterial PO2. Pflügers Arch. 393, 313-317, (1982).

- O -

(232) OGAWA, M.; KATSURADA, K. and SUGIMOTO, T.,: Pulmonary Edema in Acute Carbon Monoxide Poisoning. Int.Arch.Arbeitsmed.33,131-138,(1974).

(233) OTIS, A.B.,: The Physiology of Carbon Monoxide Poisoning and Evidence for Acclimatisation. Ann.N.Y.Acad.Scienc.174/1,242-245,(1970).

- P -

(234) PANKOW, D.,: Toxokologie des Kohlenmonoxids. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, (1981).

(235) PANKOW,D., PONSOLD,W.,: Einfluß von Fremdstoffen auf die Kohlenmonoxid induzierte Polyglobulie. Z. ges. Hyg. 27/5, 351-357, (1981).

(236) PANKOW,D., PONSOLD, W.;: Zum Mechanismus der durch Kohlenmonoxideinwirkung induzierten Erhöhung der Gesamthämoglobinkonzentration. Z.ges.Hyg. 27/3, 208-214, (1981).

(237) PANKOW, D.; GLATZEL, W.; TIETZE, K. and PONSOLD, W.,: Motor Nerve Conduction Velocity after Carbon Monoxide or m-Dinitrobenzene Poisoning Following Elimination of the Poisons. Arch.Toxicol.34,S.325-330,(1975).

(238) PANKOW, D.; PONSOLD, W.; GLATZEL, W. und TIETZE, K.;: Combined Effects of Carbon Monoxide plus Sodium Nitrite or Carbon Tetrachloride on the Sciatic Motor Conduction Velocity of Rats. Int. Arch. Occup. Hlth. 35, 81-88, (1975).

(239) PANKOW, D. und PONSOLD, W.,: Über das Verhalten des Blutglucosespiegels nach Kohlnmonoxidvergiftung bei Ratten. Int. Arch. Arbeitsmed. 30, 201-212, (1972).

(240) PARSI, R.A.,: Die ischämische Herzkrankheit. Akademie Verlag Berlin, (1981).

(241) PAULI, H.G.; TRUNINGER, B.; LARSEN, J.K. and MULHAUSEN, R.O.,: Renal Function during Prolonged Exposure to Hypoxia and Carbon Monoxide. Scand. J. clin. Lab. Invest. 103, 55-67, (1968).

(242) PENNEY, D.G.; STRYKER, A.E. and BAYLERIAN, M.S.,: Persistent Cardiomegaly induced by Carbon Monoxide and associated tachycardia. J. Appl.Physiol.: Respirat.Environ.Exercise Physiol.56/4,1045-1052,(1984).

(243) PETERS, Th.,: Anleitung für Kohlenoxid-Hämoglobinbestimmungen. Beiträge Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 5, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsschutz, Frankfurt/Main, (1970).

(244) PETERSEN, F.B.; SIGGAARD-ANDERSEN, J.; KRISTENSEN, J.H and KJELDSEN, K.,: Capillary Filtration Rate on the Human Calf during Exposure to Carbon Monoxide and Hypoxia (3454 m). Scand. J. clin. Lab. Invest. 103, (1968).

(245) PETRY, H.,: CO - ein häufiges Arbeitsplatz und Umweltgift. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 3, III, (1982).

(246) PETRY, H.,: Kohlenoxydvergiftung. in: BAADER,W.; Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Band II/1, 391-421, Urban & Schwarzenberg, Berlin-München-Wien, (1961).

(247) PICK, F.,: Kohlenoxyd. in: Über Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge. Naunyn Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 42, 437-452, (1899).

(248) PICKWELL, G.V.,: The Physiology of Carbon Monoxide Production by Deep-Sea Coelenterates: Causes and Consequences. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 102-115, (1970).

(248a) PIIPER, J.,: Physiologie der Atmung. Manuskript der Vorlesung im Sommer-Semester 1963 mit einigen nachträglichen Veränderungen und Ergänzungen. Physiologisches Institut der Universität Göttingen (1973).

(249) POKROWSKY, W.,: Über das Wesen der Kohlenoxydvergiftung. Archiv für. Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin, 59, 59-115, (1866).

(250) PONSOLD, A.,: Kohlenmonoxid. in: Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. Beitrag von: BREITENECKER,L. und HOLCZABEK,W., 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, S. 427-438, (1967).

(251) PONSOLD, W. und PANKOW, D.,: Einflüsse von Kohlenmonoxid auf den Organismus durch Tabakrauchen. Z.ges. Hygiene 26/10, 736-738, (1980).

(252) PREZIOSI, T.J.; LINDENBERG, R.; LEVY, D. and CHRISTENSON, M.,: An Experimental Investigation in Animals of the Functional and Morphologic Effects of Single and Repeated Exposures to High and Low Concentrations of Carbon Monoxide. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 369-384, (1970).

(253) PROKOP, O.; GÖHLER, W.,: Die Kohlenmonoxidvergiftung. in: Forensische Medizin, 3.Auflage G. Fischer Verl., Stuttgart-New York, Seite 374-389, (1976).

(254) POTZ, F.,: Über Vergiftung durch Produkte der unvollständigen Verbrennung speciell durch Kohlenoxyd. Med. Diss., Halle a. S., (1882).

(255) PURSER, D.A.; BERRILL, K.R.,: Effects of Carbon Monoxide on Behavior in Monkeys in Relation to Human Fire Hazard. Arch. Environ. Health 38/5, 308-315, (1983).

- Q -

- R -

(256) RAEDER, E.A.; BURCKHARDT, D.; PERRUCHOUD, A.; BLUM, P.; AMREIN, R. und HERZOG, H.;: Akute hämodynamische Veränderungen nach Zigaretten und Zigarrenrauchen sowie nach Kohlenmonoxydinhalation. Ther. Umsch. 37/2, 91-95, (1980).

(257) RAMAZZINI, B.,: Untersuchung von denen Kranckheiten der Künstler und Handwerker. 1.) Bearbeitung von Moritz George Weidmann, Leipzig (1718). Fotomechanischer Neudruck der Originalausgabe 1718 nach dem Exemplar der Sächsischen Landesbibliothek Dresden, Zentralantiquariat der DDR, Leipzig (1977). 2.) Bearbeitung von Dr. Johann Christian Gottlieb Ackermann, Stendal Band.1 1780, Band 2, (1783), Exemplar der Württembergischen Landesbibliothek Stuttgart.

(258) RAPOPORT, S.M.,: Medizinische Biochemie. 5. Auflage, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1969).

(259) RAY, A.M. and ROCKWELL, T.H.,: An Exploratory Study of Automobile Driving Performance under the Influence of Low Levels of Carboxyhemoglobin. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 396-408, (1970).

(260) REED, T.,: Alteration in the Heme-Carbon Monoxide Bond Strength. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 172-176, (1970).

(261) REICHEL, G.; WOBITH, F. und ULMER, W.T.;: Akute und chronische Wirkung von Straßenluft an verkehrsreicher Kreuzung auf die Lungenfunktion des Menschen, den CO-, Hb- und Bleigehalt des Blutes. Int. Arch. Arbeitsmed. 26, 84-97, (1970).

(262) REICHEL, G.; RIEDIGER, G.; BLOME, H.; BOCK, E. HUNSINGER, E.,: Untersuchung zum Umfang der inhalativen Schadstoffbelastung durch Kfz-Abgase an Grenzübergängen. BAD-Intern Sonderdruck über eine 1982 durchgeführte Untersuchung. Herausgeber: Berufsgenossenschaftl. Arbeitsmedizinischer Dienst e.V. Bonn (BAD).

(263) REMICK, R.A.and MILES, J.E.,: Carbon Monoxide Poisoning: neurologic and psychiatric sequelae. CMA Journal 117/17,654-657,(1977).

(264) ROBINSON,E. and ROBBINS, R.C.,: Atmospheric Background Concentrations of Carbon Monoxide. Ann.N.Y.Acad.Scienc.174/1, 89-95,(1970).

(265) RODKEY, F.L.,: Discussion: Carbon Monoxide Estimation in Gases and Blood by Gas Chromatography. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 261-267, (1970).

(266) RONDIA, D.,: Wirkung niedriger Kohlenmonoxid - Konzentrationen auf Leber-Enzyme. Staub - Reinhalt. Luft 32/4, 163-164, (1972).

(267) ROSKAMM, H. und REINDELL, H.,: Herzkrankheiten. Pathophysiologie Diagnostik Therapie. 2.Aufl., Springer Verl., Berlin- Heidelberg- New York, (1982).

(268) ROSSMANN, H.,: Kohlenoxydgehalt des Blutes und klinisches Bild bei industriellen Kohlenoxydvergiftungen.Arch.Toxikol.19,345-354,(1962)

(268a) ROST, R.,: Herz und Sport. Beiträge zur Sportmedizin Bd.22, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1984.

(269) ROUGHTON, F.J.W. and DARLING, R.C.,: The Effect of Carbon Monoxide on the Oxyhemoglobin Dissociation Curve. Am. J. Physiol. 141/1, 17-31, (1944).

(270) ROUGHTON, F.J.W. and ROOT, W.S.,: The Fate of CO in the Body During Recovery from Mild Carbon Monoxide Poisoning in Man. Am. J. Physiol. 145/2, 239-252, (1945).

(271) ROUGHTON, F.J.W.,: The Average Time Spend by the Blood in the Human Lung Capillary and Its Relation to the Rates of CO Uptake and Elimination in Man. Am.J.Physiol. 143, 621-633, (1945).

(272) ROUGHTON, F.J.W.,: The Kinetics of the Reaction CO + O_2Hb = O_2 + COHb in Human Blood at Body Temperature.Am.J.Physiol.143,609-620,(1945)

(273) ROUGHTON, F.J.W.; FORSTER, R.E. and CANDER, L.,: Rate at Which Carbon Monoxide Replaces Oxygen From Combination With Hemoglobin in Solution and in the Red Cell. J. Appl. Physiol., 11/2, 269-276, (1957).

(274) ROUGHTON, F.J.W.,: The Equilibrium of Carbon Monoxide with Human Hemoglobin in Whole Blood. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 177-188,(1970).

(275) RUBIN, D.Z.; FUJINO, D.; MITTMAN, Ch. and LEWIS, S.M.,: Competitive inhibition of carbon monoxide transport: evidence against a carrier. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 50/5, 1061-1064, (1981).

(275a) RUDOLF, W.,: Belastung der Kfz-Insassen durch Automobilabgase. Staub-Reinhalt. Luft 40/11, 485-490, (1980).

(276) RÖTZ, S.,: Die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes unter Kohlenmonoxideinfluß. Med.Diss., Tübingen, (1973).

- S -

(277) SARTORI, A.,: Kohlenoxyd-Vergiftung durch Ofengase. Sammlung von Vergiftungsf.1, 129-130, (1930).

(278) SAWADA, Y.; OHASHI, N.; MAEMURA, K.; YOSHIOKA, T.; TAKAHASHI, M.; FUSAMOTO, H.; KOBAYASHI, H. and SUGIMOTO, T.;: Computerised Tomography as an Indication of Long-Term Outcome After Acute Carbon Monoxide Poisoning. The Lancet, April 12, 783-784, (1980).

(279) SCHANZENBÄCHER, P. und KLOCKE, F.J.,: Transmurale Myocarddurchblutung und Koronarreserve während akuter Perikardtamponade. Herz / Kreislauf 9, 434-439, (1983).

(280) SCHIEVELBEIN, H.,: Evaluation of the role of Carbon Monoxide and Nicotine in the Pathogenesis of Arteriosklerosis and Cardiovascular Disease. SozEp.-Berichte 1, 77-83, (1979).

(281) SCHITTKE, H-J. und ZORN, H.,: Digitale Simulation der Einatmung eines CO-Luftgemisches durch das System Lunge/Körper Staub - Reinh. Luft 34/11, 405-409, (1974).

(282) SCHITTEK, A.,: Experimentelle Befunde bei Co-Vergiftungen an Ratten mit besonderer Berücksichtigung der Blut-Hirn Schranke. Med. Diss, Tübingen, (1969).

(283) SCHLIPKÖTER, H.W.,: Schlußbemerkungen zum Kohlenmonoxid - Kolloquium. Staub - Reinhalt. Luft 32/4, 193-194, (1972).

(284) SCHMIDT, K. und ZORN, H.,: Diagnostik unklarer Vergiftungsfälle durch Atemluftanalyse. Dtsch. Med. Wochenschr. 97/40, 507-1509, (1972).

(285) SCHNEIDERMANN, G. and GOLDSTICK, T.,: Carbon monoxide induced arterial wall hypoxia and atherosclerosis. Atherosclerosis 30:1-15, (1978).

(286) SCHÜTZ, A. und WALLRABENSTEIN, K.,: Einfluß von niedrigem CO-Gehalt in der Außenluft auf psychische und zentralnervöse Parameter bei Mensch und Tier - ein Aspekt zum MIK-CO-Wert. Arb.-Soz.-Preventivmed. 3, 53-57, (1980).

(287) SCHÜTZ, E.; CASPERS, H.; SPECKMANN, E.J.,: Die Atmung. in: Physiologie. 15. Auflage, S. 82-106, Urban & Schwarzenberg, München/ Wien/ Baltimore, (1978).

(288) SCHWARZBACH, E.,: Abgasbelastung in Werksräumen durch Fahrzeuge und Verbrennungsmotore. Zbl. Arbeitsmed. 32, 14-16, (1982).

(289) SCHWERD, W.,: Kohlenmonoxid. in: Lehrbuch der Rechtsmedizin. Deutscher Ärzteverlag, 170-173, (1975).

(290) SEKIYA, S.; SATO, S.; YAMAGUCHI, H. et al.,: Effects of carbon monoxide inhalation on myocardial infarct size following experimental coronary artery ligation. Jap. Heart J. 24, 407-414, (1983).

(291) SIEBENHAAR , D.F.J. und LEHMANN, D.F.G.,: Die Kohlendunstvergiftung, ihre Erkenntnis, Verhütung und Behandlung. Verlag von Adler und Dietze, Dresden, (1858).

(292) SIEGENTHALER, W.,: Klinische Pathophysiologie. 5.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart (1982).

(293) SIGGAARD-ANDERSEN, J.; PETERSEN, F.B.; HANSEN, T.I. and MELLEMGAARD, K.;: Plasma Volume and Vascular Permeability during Hypoxia and Carbon Monoxide Exposure. Scand. J. clin. Lab. Invest. 103, 39-48, (1968).

(294) SILBERNAGL, S. und DESPOPULOS, A.,: Taschenatlas der Physiologie. Thieme Verlag, Stuttgart, (1979).

(295) SJÖSTRAND, T.,: Early Studies of Carbon Monoxide Production. Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 5-10, (1970).

(296) SOKAL, J.A.,: Lack of the Correlation between Biochemical Effects on Rats and Blood Carboxyhemoglobin Concentration in Various Conditions of Single Acute Exposure to Carbon Monoxide. Arch.Toxicol. 34, 331-336, (1975).

(297) SOMOGYI, E.; BALOGH, I.; RUBANYI, G.; SOTONYI, P. and SZEGEDI, L.;: New findings concerning the pathogenesis of acute carbon monoxide (CO) poisoning. Am. J. Forensic Med. Pathol. 2:31-39, (1981).

(298) SPÄTH, G.,: Kohlenmonoxyd (CO). in: Vergiftungen und Akute Arzneimittelüberdosierungen. 2.Aufl., W.de Gruyter, Berlin - New York, 482-485, (1982).

(299) SPECKMANN, K.,: Über larvierte Spätschäden am Nervensystem nach akuter Kohlenoxydvergiftung. Arch. Toxikol. 14, 253-261, (1952).

(300) STAMM, E. Vergleichende Betrachtung der Leistungsfähigkeit von Meßmethoden für Kohlenmonoxid im MAK-Bereich. Z. ges. Hygiene 26/6, 409-414, (1980).

(301) STEVENSON, D.K.; OSTRANDER, C.E.and JOHNSON, J.D.,: Effect of erythrocyte destruction on the pulmonary excretion rate of carbon monoxide in adult male Wistar rats. J.Lab.Clin.Med.94,649-654,(1979).

(302) STEWART, R.D.; NEWTON, P.E.; HOSKO, M.J. and PETERSON, J.E.,: Effect of Carbon Monoxide on Time Perception. Arch. Environ. Health 27, 155-160, (1973).

(303) STEWART,R.D.; PETERSON, J.E.; FISHER, T.N.; HOSKO, M.J.; BARETTA, E.D.; DODD, H.C. and HERRMANN, A.A.;: Experimental Human Exposure to High Concentrations of Carbon Monoxide. Arch. Environ. Health 26, 1-7, (1973).

(304) STRECKER, G.,: Über das Sauerstoffbedürfnis des ausgschnittenen Säugethierherzens. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie der Menschen und der Tiere. 80, 161-175, (1900).

(305) STRYER, L.,: Biochemie. 2.Auflage, F.Vieweg & Sohn, Braunschweig/ Wiesbaden, (1983).

(306) STUPFEL, M.; PESCE, V.H.D.and PERROT, A.,: Phenotypic Differences in Survival to an Experimental Acute Carbon Monoxide Intoxication. Environmental Research 21, 207-216, (1980).

(307) STUPFEL, M. und BASMADSHIJEWA, K.,: Der neurohysiologische Effekt der Einwirkung von 50 ppm Kohlenmonoxid auf weiß Ratten. Z. ges. Hygiene 18, 896ff, (1972).

(308) STUPFEL,M.; MORDELET-DAMBRINE, M.; VAUZELLE, A. and PERRAMON, A.,: Animals Models and Acute and Long Term Carbon Monoxide Intoxication. SozEp.-Berichte 1, 49-56, (1979).

(309) STUPFEL, M. and BOULEY, G.,: Physiological and Biochemical Effects on Rats and Mice Exposed to Small Concentrations of Carbon Monoxide for Long Periodes. Ann.N.Y.Acad.Scienc.174/1,342-368,(1970).

(310) SWINNERTON, J.W.; LINNENBOM, V.J.; LAMONTAGNE, R.A.,: Distribution of Carbon Monoxide Between the Atmosphere and the Ocean. Ann.N.Y.Acad.Scienc. 174/1, 96-101, (1970).

(311) SYMANSKI, H.,: Zum Problem der chronischen Kohlenoxydvergiftung. Sammlung von Vergiftungsfällen 6, 1-8, (1935).

(312) SYMANSKI, H.,: Kohlenoxyd und Herz. Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 4, 166-172, (1954).

(313) SZADKOWSKI, D.; MASTALL, V.; SCHALLER, K.-H. und LEHNERT, G.;: Pilot-Studie zur beruflichen Kohlenmonoxid-Gefährdung in Großstadtstraßen. Int. Arch. Arbeitsmed. 26, 224-230, (1970).

- T -

(314) TAKANO, T.; MIYAZAKI, Y.; SHIMOYAMA, H.; MAEDA, H.; OKEDA, R. and FUNATA, N.;: Direct Effects of Carbon Monoxide on Cardiac Function. Int. Arch. Occup. Environ. Health 49, 5-40, (1981).

(315) TAMMELING, G.J.; QUANJER, Ph.H.,: Physiologie der Atmung I. C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rhein (1980).

(316) THOENES, H.W.,: Messung von Kohlenmonoxid im Emissions- und Immissionsbereich. Staub - Reinhalt. Luft 32/2, 46-49, (1972).

(317) THOENES, H.W. und GUSE, W. Kohlenmonoxid-Emissionen aus Industriebetrieben. Staub-Reinhalt. Luft 32/2, 50-52, (1972).

(318) THOMAS, M.F. and PENNEY, D.G.,: Hematologic responses to carbon monoxide and altitude: a comparative study. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 43/2, 365-369, (1977).

(319) TOBIAS, C.A.; LAWRENCE, J.H.; ROUGHTON, F.J.W.; ROOT, W.S.; GREGERSEN, M.I.,: The Elimination of Carbon Monoxide From the Human Body with Reference to the Possible Conversion of CO to CO_2. Am. J. Physiol. 145/2, 253-263, (1945).

(320) TRAUBE, L.,: Über die Wirkung des Kohlenoxyd-Gases auf den Respirations- und Circulations-Apparat. Beiträge z. Pathologie und Physiologie 1.Band, Seite 392-451, Verlag von A. Hirschwald, Berlin, (1871).

(321) TRAYSTMAN, R.J. and FITZGERALD, R.S.,: Cerebrovascular response to hypoxia in baroreceptor- and chemoreceptor- denervated dogs. Am. J. Physiol./ Heart Cir. Physiol. 10/5, 724-731, (1981).

(322) TURINO, G.,: Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system. Circulation 63:253a-259a (1981).

(323) TURNER, D.M.,: Carbon Monoxide, Tobacco Smoking and the Pathogenesis of Atherosclerosis. SozEp.-Berichte 1, 30-34, (1979).

- U -

(324) URBASZEK, W. und MODERSOHN, D.,: Funktionsdiagnostik des Herzens. 1.Aufl., VEB G. Fischer Verlag, Jena, (1983).

- V -

(324a) VALENTIN, H. und SCHALLER, K.-H.;: Was sind "adverse Effekte"? Arbeits.-Sozial.-Präventivmed. 16/5, 109-112, (1981).

(325) VALOIS, J.C. and SCHADE, J.P.,: An Electrophysiological Study of Histotoxic Anoxia under Normal and under Hyperbaric Oxygenation. Prog.Brain Research 24, 183-197, (1967).

(326) VDI - KOMMISSION REINHALTUNG DER LUFT,: CO Kolloquium in Düsseldorf 1971. Staub Reinhaltung Luft 32, Nr. 2 und 4, (1972).

(327) VERHOEFF, A.P.; VELDE, H.C.M.van der; BOLEIJ, J.S.M. LEBRET, E. and BRUNEKREEF, B.,: Detecting indoor CO exposure by measuring CO in exhaled breath. Int. Arch. Occup. Environ. Health 53, 167-173, (1983).

- W -

(328) WAGNER, J.A.; HORVATH, S.M. and DAHMS, T.E.,: Cardiovascular Adjustments to Carbon Monoxide Exposure during Rest and Exercise in Dogs. Environ. Research 15, 368-374, (1978).

(329) WEBER, A.; JERMINI, C. und GRANDJEAN, E.;: Wirkungen niedriger Kohlenmonoxid - Konzentrationen auf die Flimmerverschmelzungsfrequenz und das subjektive Befinden des Menschen. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 36, 87-103, (1975).

(330) WEIDMANN, Moritz George,: Ramazzinis Untersuchung von denen Kranckheiten der Künstler und Handwerker. Deutsche Ausgabe, Leipzig (1718). Fotomech. Neudruck der Originalausgabe 1718 nach dem Exemplar der Sächs. Landesbibl. Dresden. Zentralantiquariat der DDR, Leipzig (1977). s.a. RAMAZZINI.

(331) WEIGELT, Chr.,: Mikrokryophotometrische Messungen zur Untersuchung des erleichterten Sauerstofftransports in Gegenwart von Hämoglobin. Rer. Nat. Diss., Bochum, (1975).

(332) WEIR, F.W. and FABIANO, V.;: Re-Evaluation of the Role of Carbon Monoxide in Production or Aggravation of Cardiovascular Disease Process. Journal of Occupational Medicine 24/7, 519-525, (1982).

(333) WERNER, F. and KOLMER, B.,: The CO Single Breath Transfer Factor of the Lung. Pflügers Arch. 393, 269-274, (1982).

(334) WHITE, P.,: Carbon Monoxide Production and Heme Catabolism Ann. N.Y. Acad. Scienc. 174/1, 23-31, (1970).

(335) WINNEKE, G.,: Kohlenoxid: Humanexperimentelle Untersuchungen zur Fundierung eines MIK-Wertes. Lufthygiene und Silikoseforschung 7, 70-90, (1974).

(336) WORLD HEALTH ORGANIZATION,: Environmental Health Criteria 13. Carbon monoxide. Geneva, (1979).

(337) WIRTH, W. und GLOXHUBER, Ch.,: Kohlenmonoxid. in: Toxikologie. 3. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 148-155, (1981).

(338) WRIGHT, G.R.; SHEPHARD, R.J.,: Carbon Monoxide Exposure and Auditory Duration Discrimination. Arch.Environ.Health,S.226ff,(1978).

(339) WRIGHT, G.R.; SHEPHARD, R.J.,: Brake Reaktion Time - Effects of Age, Sex, and Carbon Monoxide. Arch. Environ. Health, 141ff, (1978).

- X -

- Y -

(340) YOUNG, S.H. and STONE, H.L.,: Effect of a Reduction in Arterial Oxygen Content (Carbon Monoxide) on Coronary Flow. Aviat. Space Environ. Med. 47/2, 142-146, (1976).

- Z -

(341) ZORN, H.;: Epidemiologische und experimentelle Untersuchungen zur Erfassung der Einwirkung der Luftverunreinigung auf das Herz-Kreislauforgan. Vortrag bei der Kleinkonferenz am 14. und 15. November 1983 in Düsseldorf des Medizinischen Institutes für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf. Herausgegeben von der Gesellschaft zur Förderung der Lufthygiene und Silikoseforschung e.V., Düsseldorf.

(342) ZORN, H.;: Untersuchungen zur Auffindung von Schwellenwerten. (Beispiel Kohlenmonoxid) Attempto 47/48, 61-63, (1973).

(343) ZORN, H.;: Kohlenmonoxid-Intoxikationen. Internationales Symposium über Kohlenmonoxid-Intoxikationen am 25. Mai 1966 in Stuttgart. Arbeitsmed.- Sozialmed.- Arbeitshygiene, Sonderheft Nr. 1, Gentner Verlag, (1966).

(344) ZORN, H.;: Diagnostik und Therapie der CO-Vergiftung in der Praxis. Münch. Med. Wchschr. 106/6, 235-239, (1964).

(345) ZORN, H.;: Nachweis von Kohlenmonoxid. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 12, 433-437, (1966).

(346) ZORN, H.;: Fallbeurteilung einer CO-Vergiftung. Frage und Antwort - Zbl. Arbmed.Arbschutz 17/8, 259-260, (1967).

(347) ZORN, H.;: Carbogen oder reiner Sauerstoff zur Beatmung bei Kohlenmonoxidvergiftung. Dtsch. Med. Wochenschr. 93/32, 1536-1538, (1968).

(348) ZORN, H.;: Nachweis von Kohlenmonoxid zur Diagnostik der CO-Vergiftung. Dtsch. Med. Wchschr. 94/34, 1692-1695, (1969).

(349) ZORN, H.;: Detection and Determination of Carbon Monoxide in Carbon Monoxide Poisoning. German Med. Monthly 15/6, 350-354, (1970).

(350) ZORN, H.;: Die Lernfähigkeit für bedingte Reflexe bei Wistar-Ratten unter intermittierender Einwirkung niedriger CO-Konzentrationen. Staub- Reinhaltung Luft 32/4, 161-163, (1972).

(351) ZORN, H.;: Biochemische Veränderungen im Gehirngewebe bei kohlenmonoxidexponierten Tieren. Medichem Fachreferate, I Internationales Symposium der Werksärzte der chem. Industrie vom 27.-29.4.1972, Ludwigshafen, S.492-499.

(352) ZORN, H.;: Der Sauerstoff-Partialdruck im Hirngewebe und in der Leber bei subtoxischen Kohlenmonoxidkonzentrationen Staub- Reinhalt. Luft 32/4, 151-155, (1972).

(353) ZORN, H.;: Luftverunreinigung durch Kohlenmonoxid. Aus der Arbeit des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer. Bundesärzteblatt Nr.4, 232-237, (1974).

(354) ZORN, H.;: Die chronische Kohlenmonoxidvergiftung. Med. Klin. 70/11, 441-451, (1975).

(355) ZORN, H.;: Die Erstversorgung der Kohlenmonoxidvergiftung. Arbeitsmed.- Sozialmed.- Präventivmed. 13/11, 237-238, (1978).

(356) ZORN, H.;: Die Bedeutung von Zeitgradienten bei einem biologischen Monitoring des CO-Hb. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V., 22. Jahrestagung, 27-30.04.1982, S.485-490.

(357) ZORN, H.,: Die Beziehungen zwischen der Kohlenmonoxid-konzentration im Gewebe, Blut und Atemluft bei Gasvergiftungen. Pers. Mitteilung.

(358) ZORN, H.,: Maximale Immissions-Werte zum Schutz des Menschen. Maximale Immissions-Konzentrationen für Kohlenmonoxid. VDI 2310, Blatt 13, Entwurf Sept. 1980.

(359) ZORN, H.; EISENMANN, R.; WEICHARDT, H.,: Problems in biological monitoring of short terms carbon-monoxide-exposures. Konzept 1983.

1. ABSTRACT

2. Diethelm Denich

3. **Untersuchungen am Hundeherzen zur Frage eines gesundheitlich unbedenklichen Grenzwertes für Kohlenmonoxid**

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die CO-Intoxikation sind insbesondere im Bereich niedriger COHb-Werte noch Fragen offen. In einer Literaturübersicht wird dies dargestellt und auf die Probleme einer Grenzwertfindung im Hinblick auf eine gesundheitsschädliche Wirkung hingewiesen.

Niedere COHb-Werte führen in erster Linie zu Herz- und Gefäßbeeinflussungen. Zur Feststellung der Einwirkung kurzfristig hoher bzw. länger dauernder niedriger CO-Konzentrationen bei gleichen Endpunktwerten an COHb wurden Versuche an anästhesierten, thorakotomierten Hunden durchgeführt.
Dabei wurden die Herz- / Kreislaufreaktionen unter verschieden lang dauernder Exposition (10 Minuten bis 2 Stunden) mit unterschiedlichen CO-/ Luftgemischen (78 bis 12.000 ppm CO) gemessen.
Neben einer langfristigen Exposition mit niedriger Konzentration wurden kurzdauernde Angiftungen mit höheren CO - Konzentrationen gewählt, um die durch Boluseffekte auftretenden Herz- / Kreislaufreaktionen und die kreislaufbedingt zu erwartenden Verteilungsverzögerungen durch organspezifische und periphere Blutabnahme zu erfassen.

Die Versuche zeigten eine Differenz zwischen den peripher-venösen und den coronar-arteriellen COHb-Werten.

Konzentrationsabhängig wurde eine Zunahme von Herzfrequenz, Kontraktilität des Herzens und arteriellem Blutdruck gefunden.

Der Sauerstoffverbrauch des Herzens blieb weitgehend konstant; bei schneller Anflutung trat eine erhöhte Extraktionsrate auf.

Die koronare Durchblutung zeigte eine Erhöhung in Beziehung zum COHb, wodurch die Abnahme des arteriellen Sauerstoffgehaltes kompensiert wurde.
Diese Reaktion trat abhängig von der Höhe des COHb-Wertes und von der Anstiegsgeschwindigkeit des COHb auf.
Eine absolute Wirkungsschwelle ließ sich wegen des exponentiellen Verlaufes der Dosis - Wirkungsrelation COHb/CFL nicht bestimmen.
Zeichen für Schadwirkungen konnten bei den gesunden Hunden erst bei 35 % COHb festgestellt werden.
Bei eingeschränkter Koronarreserve oder zusätzlichen Belastungen kann die Sauerstoffversorgung des Herzens durch CO schon bei niedrigeren Konzentrationen kritisch werden.
Die Ergebnisse lassen sich mit Angaben in der Literatur vereinbaren, wonach bei Koronarsklerose die Grenze für gesundheitsschädliche Wirkungen (adverse effect) bereits bei ca. 3 % COHb angenommen werden kann.

Lebenslauf

01.11.1950	wurde ich, Diethelm Denich, als Sohn des Matthias Denich und Frau Emilie Denich, geb. Rosemann, in Oker, jetzt Goslar 1, geboren.
1957-1961	Grundschule in Goslar-Oker
1961-1969	Gymnasium Josephinum in Hildesheim Wohnung im Collegium Albertinum Hildesheim
19.05.1969	Abitur am Gymnasium Josephinum
1969-1971	Bundesgrenzschutz Goslar (Offizierslaufbahn)
1971-1979	Studium Georg-August-Universität in Göttingen
1971-1972	Zwei Semester Landwirtschaft
10.10.1972	mit Vordiplom abgeschlossen
1972-1979	Studium der Human-Medizin
09.04.1974	Ärztliche Vorprüfung
1974	Wiss. Hilfskraft am Anatomischen Institut
1976	Famulatur Sanatorium Bad Pyrmont
1978-1979	»Wachstudent« Intensivstation Chirurgie
1978-1979	Praktisches Jahr Bernwardskrankenhaus Hildesheim mit Wahlfach Anästhesie
29.08.1975	Ärztliche Prüfung I
29.04.1978	Ärztliche Prüfung II
02.05.1979	Ärztliche Prüfung III
07.07.1978	Heirat mit der Lehrerin und MTA Viola Hildebrandt
01.02.1980	Geburt des Sohnes Dan-Alexander
10.07.1981	Geburt der Tochter Dina-Verena
09.07.1979	Approbation als Arzt
1979-1981	Ass.-Arzt Chirurgie Kreiskrankenhaus Goslar
1981-1982	Ass.-Arzt Innere Medizin Kreiskrankenhaus Goslar
1982-1983	Polizeiarzt in Stuttgart, LPD II
1983-1985	Weiterbildung zum Arzt für Arbeitsmedizin beim Berufsgenossenschaftlichen Arbeitsmedizinischen Dienst, Zentrum Waiblingen
15.10.1985	Anerkennung als Arzt für Arbeitsmedizin
01.11.1985	Betriebsarzt der Firma Bosch-Siemens-Hausgeräte GmbH in Giengen/Brenz

Druck Köhler Tübingen